



# Lékařská toxikologie

RNDr. Ondřej Zvěřina, Ph.D.

podzim 2022

*Všechny látky jsou jedy, je to jen dávkou,  
když nějaká látka přestává být jedem.*

*Paracelsus*

*(1493 Einsiedeln – 1541 Salcburk)*



*Všechny látky jsou jedy, je to jen dávkou,  
když nějaká látka přestává být jedem.*

*Paracelsus*



Téměř vše každá látka může poškodit zdraví, např.:

- čtvrt kila NaCl,
- demineralizovaná voda,
- léky (typický příklad; ostrý přechod prospěšný–toxický)

Častá představa (prospěšné X toxické látky) je zavádějící.

Toxikologie: **různé stupně toxicity** (podle dávky nutné k poškození organismu, viz. tab)

Skupina látek	Letální dávka		Příklady
	v mg/kg	v objemových jednotkách <sup>a)</sup>	
Prakticky netoxické	> 15 000	> 1 litr	BaSO <sub>4</sub> , inertní polymery, silikagel
Málo toxické	5 000 až 15 000	0,5 až 1 litr	ethanol <sup>b)</sup> , aceton, oxid chromičitý, penicilin G
Mírně toxické	500 až 5 000	0,05 až 0,5 litru	NaCl, Aspirin, MgCl <sub>2</sub> , CaCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O
Silně toxické	50 až 500	čajová lžička až 0,5 litru	kofein, fenobarbital, K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , morfin, paracetamol
Extrémně toxické	5 až 50	7 kapek až čajová lžička	HgCl <sub>2</sub> , fenol, Ti <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , BaCl <sub>2</sub> , KCN, fentanyl
Supertoxické	< 5	< 7 kapek	nikotin, strychnin, sarin, TCDD, fluoracetát, botulotoxin

<sup>a)</sup> vztaženo na „průměrného“ dospělého člověka;

<sup>b)</sup> letální dávka pro děti je jen 3,5 g/kg.

## stupnice akutní toxicity látek

Letální dávky odhadnuté na základě textů na zvířatech.

lék vs. jed



opioid Fentanyl vykazuje toxicitu jako kyanid draselný

řád mg/kg: alkaloidy nikotin, strychnin

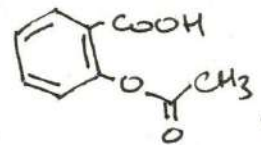
desetiny mg/kg: fluoroctová, tetrodotoxin

µg/kg: TCDD - tetrachlordibenzodioxin



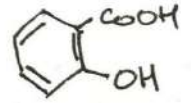
# ACETLSALICTLOVA' KYS.

ASPIRIN, ACETLPTREIN, ANOPTREIN



ASPIRIN  
Patentovaný 1899  
1. syntetický lék

H<sup>+</sup> hydrolyza



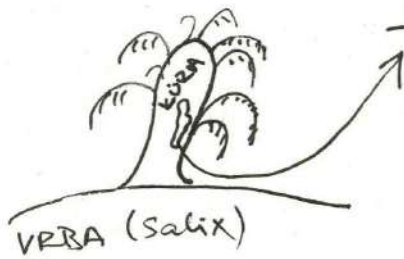
kys. salicylová

LD<sub>50</sub> (nejnižší smrt. d.)

300 mg/kg (na 80 kg: 24g)

při horečce i 4g

+ CH<sub>3</sub>COOH  
kys. octová





## Botulotoxin

nejtoxictější známá látka

produkt anaerobních bakterií *Clostridium botulinum*

letální dávka **několik ng/kg**

otrava = **botulismus** (v Česku max. několik ročně)

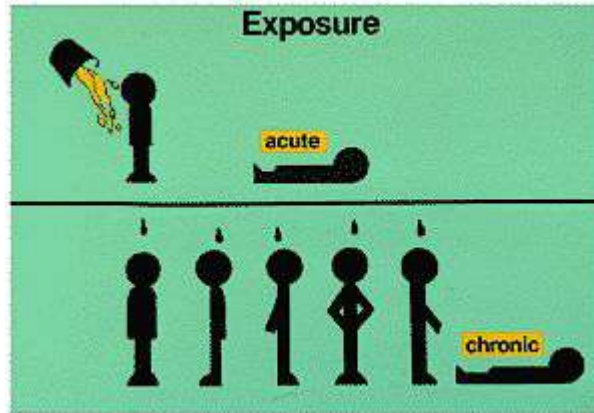
„klobásový jed“ (lat. botulus – klobása)

Toxin tvořen **v anaerobním prostředí** (např. **konzervy**). Nebezpečné konzervy nafouklé, nažluklé chuti a nedostatečně tepelně zpracované. Botulotoxin je **citlivý na teplo**, záření (včetně světla) a vysoce alkalické prostředí. Toxiny jsou ničeny varem po cca deseti minutách.

Využití v kosmetice ([Nicole Kidman after botox](#))

→ *toxicitou nevynikají pouze syntetické látky, naopak, spíše přírodní*

nejen **akutní toxicita** - třeba zvážit celková spojená rizika, dlouhodobé riziko



### příklad

alkohol vs paracetamol vs kofein

### akutní toxicita

alkohol < paracetamol < kofein

### dlouhodobé riziko

alkohol > paracetamol > kofein

### Co je tedy jed?

**Jed** je látka, která již v malém množství může po vniknutí do organismu vyvolat jeho poškození.

⇒ Posouzení jedu záleží na kontextu.

Častá záměna: **Toxin** – jed pocházející ze živé přírody (živočišný, rostlinný, mikrobiální).

>> tzn. nemoc způsobená bakteriemi je vlastně otrava jejich toxinem.

## Vývoj toxikologie

dlouhé předvědecké období

historický pohled na jedy

traviči: zákeřný nástroj k trávení

lékaři: příčina porušení fyziologické rovnováhy - možnost kompenzace

→ toxikologie vznikla ze snahy porozumět dějům při interakci organismů s cizorodými látkami

## Směry toxikologie

**popisná** - popis průběhů otrav, vlastností látek

**experimentální** - zkoumání za definovaných podmínek

**predikční** - předpověď toxických vlastností podle struktury

+ další odvětví (ekotoxikologie, [soudní lékařství](#), průmyslová t., ...)

## K čemu je toxikologie?

- vytváření přijatelných limitů expozice
- vytváření pravidel pro nakládání s látkami
- léčení otrav - **klinická toxikologie** - stálá a hlavní aplikace



## Závislost účinku na dávce

účinek zpravidla stoupá s dávkou

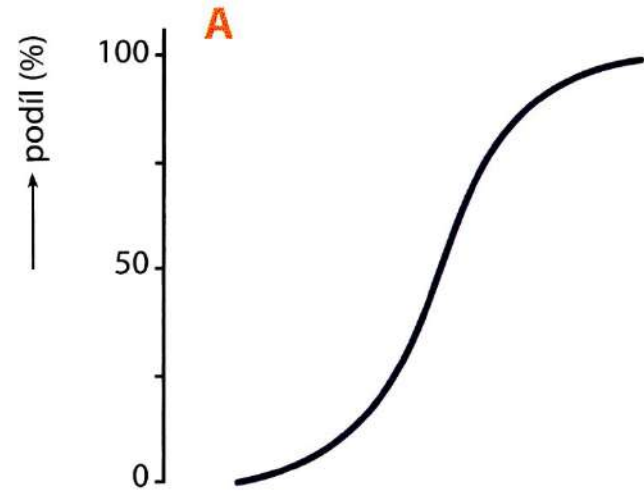
překročení **prahové dávky**

→ příznaky otravy některých jedinců

stoupající dávka

→ stále větší procento jedinců zasaženo

příznaky se nakonec projeví u všech jedinců



### **A: kumulativní závislost**

podíl populace, u které se projeví účinek

=procentuální podíl odpovědí

## Závislost účinku na dávce

### diferenciální závislost (B)

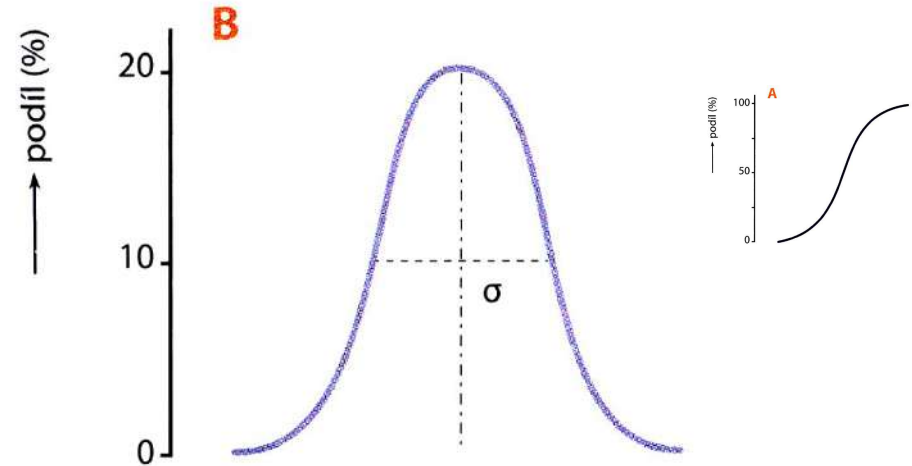
=frekvence odpovědí na logaritmu dávky

tvar Gaussovy křivky

vrchol odpovídá hodnotě dávky, při které se projeví účinek u 50 % jedinců

Gaussovské rozložení odpovídá vnímavosti k toxickým účinkům v populaci

rozdělení charakterizováno  $\sigma$  směrodatnou odchylkou



**B: diferenciální závislost -  
frekvence účinku**

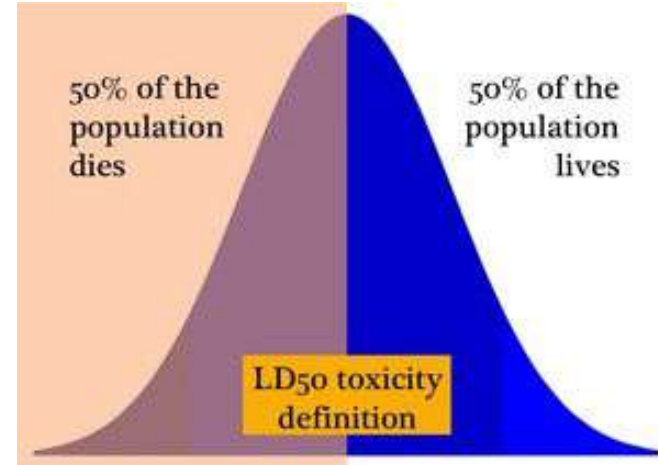
# LD<sub>50</sub>

lethal dose

Dávka, jejíž podání způsobuje úhyn 50 % populace do 24 hodin od podání.

jednotka: **mg/kg** živé hmotnosti

nepostihuje rostoucí toxicitu s dávkou,  
strmost nástupu



## Závislost účinku na dávce - homeostáza

rostoucí dávka  $\Rightarrow$  rostoucí účinek **neplatí vždy**

typický případ

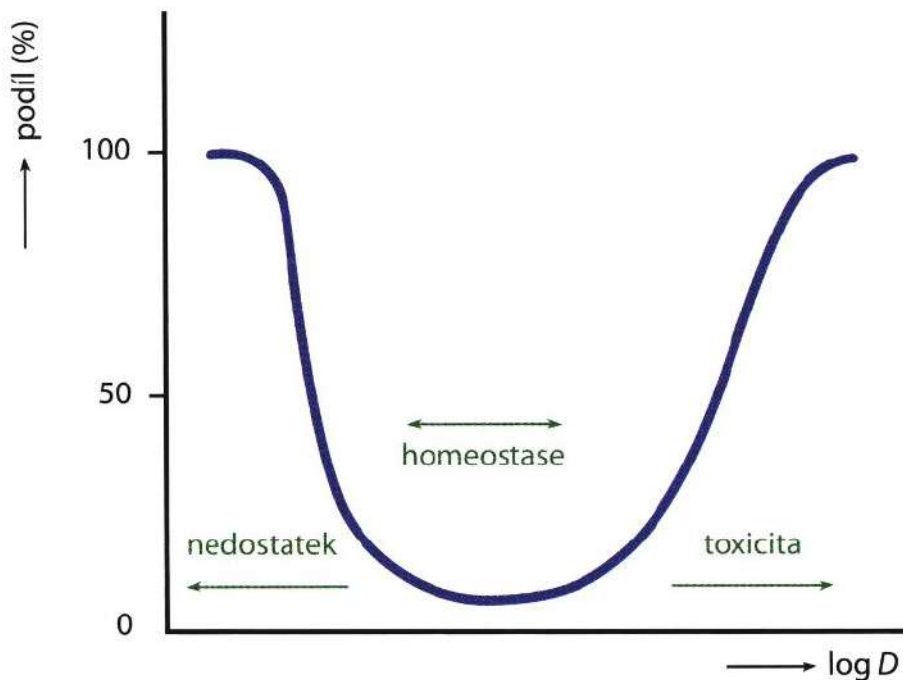
esenciální látky (mikroprvky a vitaminy)

schopnost udržet stálé vnitřní prostředí  
= **homeostasis** (homeostáza)

### šířka homeostatické oblasti

vitaminy rozpustné ve vodě: široké

vitaminy rozpustné v tucích: úzké



### hormese (hormesis)

pozitivní reakce organismu na malé množství látky, která ve větším množství působí vážná poškození

$\Rightarrow$  *příznivé působení mírné zátěže*

## opakovaná expozice

toxicita se může projevit, i pokud jednotlivé dávky pod prahem účinku

rychlá eliminace

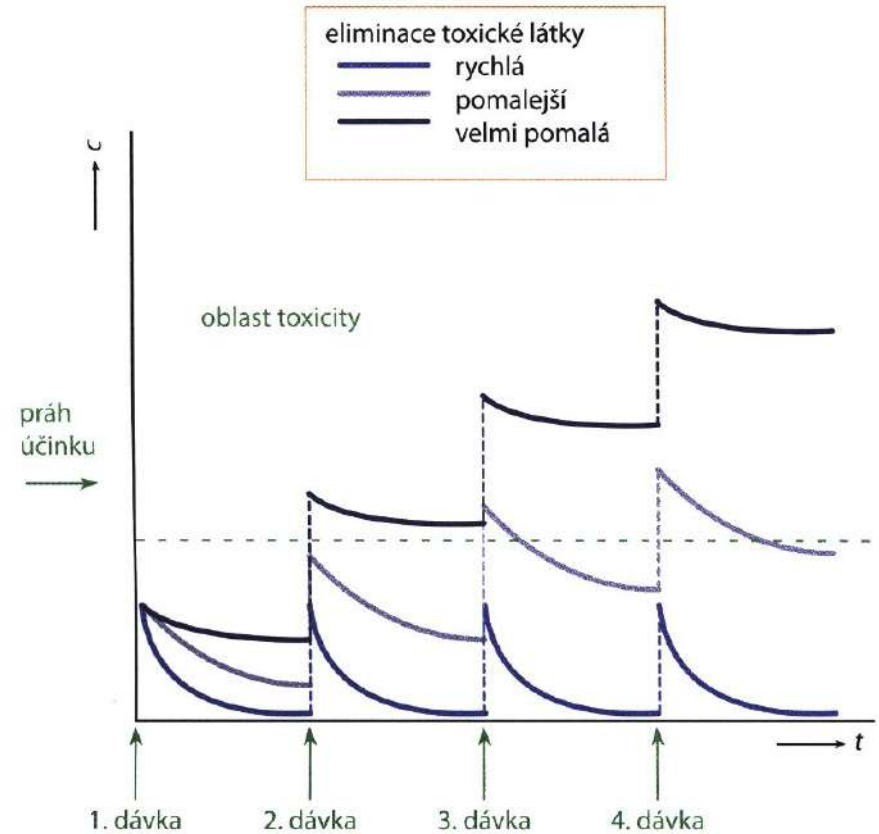
→ látka se vyloučí dřív, než přijde další dávka

pomalá eliminace

→ kumulace, postupné překročení prahu

látky, pro které je typická kumulace:

POPs (perzistentní organické polutanty), těžké kovy



## eliminace toxické dávky

průběh koncentrace v krvi pro rychlé, pomalejší a velmi pomalé vylučování ve srovnání s frekvencí dávkování. Toxický účinek se projeví, když koncentrace v krvi nebo cílovém orgánu překročí prahovou hodnotu.



## Otrava a její druhy

### otrava

= důsledek vniknutí jedu do organismu  
narušení homeostatické rovnováhy fyz. dějů  
⇒ poškození, zánik organismu

### příznaky

různorodé (bolesti hlavy, kašel, křeče, koma, ...)  
typický nespecifický příznak: ztráta tělesné hmotnosti  
častá záměna s nemocí - zvážit okolnosti

### specifické příznaky

mohou posloužit jako orientační diagnóza  
např.: těžké kovy: zbarvený lem dásní  
kyanidy, dusičnany: cyanosa  
CO: třešňové zbarvení kůže

### příznaky otravy těžkými kovy



otrava TK- zbarvené dásně a zuby (*hyperpigmentosis*),  
vlevo olovem, vpravo měď

#### zbarvení zubů

černé

šedé

modrozelené

žluté

#### zdroj otravy

stříbro, železo, mangan

olovo, rtuť

měď, nikl, antimon

kadmium



#### cyanosa

typický příznak  
otravy kyanidy  
(příp. dusitany)

## Otrava a její druhy

### vratná × nevratná

Záleží na **cílovém orgánu**, resp. jeho regenerační schopnosti.

Jaterní buňky - vynikající regenerace, většinou obnovení funkce

Nervové buňky - nejsou regenerovatelné - poškození CNS většinou nevratné

### lokální × celkový účinek

působí **na vstupu** do organismu ⇒ **lokální účinek** (typicky látky dráždivé a žíravé)

působí po absorpci a distribuci **k cílovému orgánu** ⇒ **systémový účinek** (CNS, játra, ledviny)

lokální účinek nevylučuje systémové poškození

### akutní × chronický účinek

akutní: bezprostřední účinek jedné dávky - prokazatelná souvislost dávka-účinek

například: kyanid (výjimka muchomůrka zelená - amanitin a falloidin - 24 h)

chronický: dlouhodobé působení látky, projev po latentním období (TOTP - tritoylfosfáty)



muchomůrka zelená

toxiny: falloidin a amanitin

Zákeřná otrava se projevuje až po desítkách hodin, kdy jsou již silně poškozena játra i ledviny.



## (pre)historie toxikologie

etymologie: z řeckého *toxikón*,  
kombinace *toxón* (luk) + *farmakón* (jed) = šípový jed

využití jedů předcházelo vynález písma

### starý Egypt

Eberské papyry ~ 1550 př. n. l.: magické zaříkávadla, ale i soupis léčivých přípravků a jedů

+ jedy k vykonávání soudní moci (přípravek z broskvových pecek – kyanoglykosidy). Obžalovaný přežil → nevinen.

### biblická kniha Jobova

~ 1400 př. n. l.: využití šípového jedu

### Athény

k výkonu rozsudku vývar z bolehlavu plamatého (koniin, viz. obr) 399 takto usmrčen Sokrates – záznam od Platóna

#### Bolehlav plamatý

Hlavní účinnou látkou je alkaloid koniin. Vstřebává se v trávicí soustavě i přes pokožku, otrávit se lze i při intenzivním vonění ke květům. Nejprve působí povzbudivě, posléze ale začne blokovat povely míchy a prodloužené míchy. Následkem je obrna kosterního svalstva a zástava dechu (člověk se za jasného vědomí udusí).



## Král Mithridates

(132-63 př.n.l.)

Král Pontu (Turecko) od 12 let – užívání malých dávek známých jedů + univerzální protijed *mithridatum*

Použil med z nektaru rododendronů k otravě římských vojsk Pompeia - oslabené je pak pobil

po prohrané bitvě se nebyl schopen otrávit









## antický Řím

jedy populární (sebe)vražedné nástroje

**Locusta** - odsouzená travička,

před rozsudkem však zemřel císař Claudius  
(otráven manželkou)

nástupce Nero zrušil rozsudek a udělal z ní  
poradkyni.

Locusta později založila školu travičství



## středověk a renesance



### Benátky, 16. století

instituce **Rada deseti** (deset alchymistů)  
provozovali travičství na státní zakázku  
pečlivě zaznamenáno - koho, čím, za kolik  
arsenál:  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AsCl}_3$  a  $\text{As}_2\text{S}_3$

## středověk a renesance



Paracelsus (1492-1541)

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim

renesanční učenec s krátkou univerzitní kariérou  
(okázale spálil spisy uznávaných autorit)

Vynikající lékařské dovednosti

- využíval k léčení toxické kovy
- rtuť k léčbě syfilidy - dlouho využívané do 19. stol (Salvarsan)
- recept na laudanum (opium v alkoholu), analgetikum do 19. stol

pochopil, že lék od jedu odlišuje dávka a dovedl správně dávkovat

D E  
MORBIS ARTIFICUM  
DIATRIBA  
BERNARDINI RAMAZZINI  
IN PATAVINO ARCHI-LYCEO  
Practicæ Medicinæ Ordinariæ  
Publici Professoris,  
ET NATURÆ CURIOSORUM COLLEGÆ.  
*Illustris, & Excellentiss. DD. Ejusdem*  
ARCHI-LYCEI  
MODERATORIBUS.

D.



MUTINÆ M. DCC.

Typis Antonii Capponi, Impressoris Episcopalis.  
*Superiorum Consensu.*

středověk a renesance

### Profesionální nemoci

Paracelsus a jeho současníci Agricola a Ellenborg:

#### **nemoci horníků z vdechovaného prachu**

- příčinu správně odhalili v kovech ve vdechovaném prachu, téma se však tehdy netěšilo velkému zájmu

**Bernardini Ramazzini** (1633–1714, Itálie)

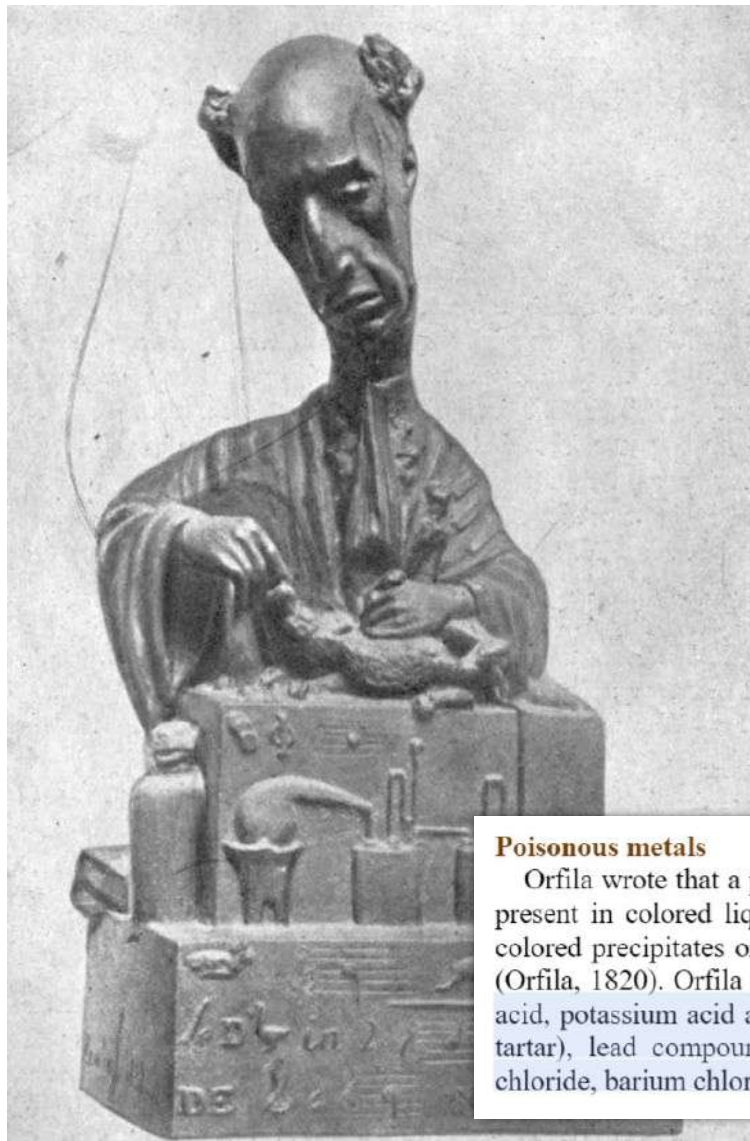
*De morbis artificum diatriba* (O nemocech dělníků)

horníci, zedníci, kováři atd - negativní vlivy jejich prostředí  
= základ nové disciplíny - pracovního lékařství

na dílo navázal

**Sir Percival Pott** (1714–1788, Británie)

– zvýšená incidence rakoviny šourku u kominíčků  
→ zákon na regulaci kominického řemesla



## **Mathieu Orfila** (1787-1853)

Menorca (E) → Paříž, lékař a analytický chemik

analytický chemik: důkazy jedů v organismu

zakladatel **forezní** toxikologie

testy na pařížských psech (proto ta karikatura)

koncept **cílového orgánu** (psa)

závislost odezvy na dávce při různém podání (psům)

### **Poisonous metals**

Orfila wrote that a particularly difficult situation in forensic science was the search of poisonous metals present in colored liquids such as red wine, coffee drink, etc. because the pertinent reagents produced colored precipitates or solutions, and others, such as chlorine, had the property of bleaching the solution (Orfila, 1820). Orfila provided the analytic procedure to follow in the case of white arsenic oxide, arsenic acid, potassium acid arsenate, mercuric chloride, cupric acetate, potassium antimony acid tartrate (emetic tartar), lead compounds, bismuth acid nitrate, zinc sulfate, gold chloride, stannous chloride, stannic chloride, barium chloride, and a mixture of indigo and sulfuric acid (Orfila, 1820).



## osvcícenství (18–19.st)

bouřlivý rozvoj exaktních věd - chemie a fyziky

poznatky analytické chemie při vyšetřování otrav (forezní chemie)



### James Marsh

důkaz arsenu 1836

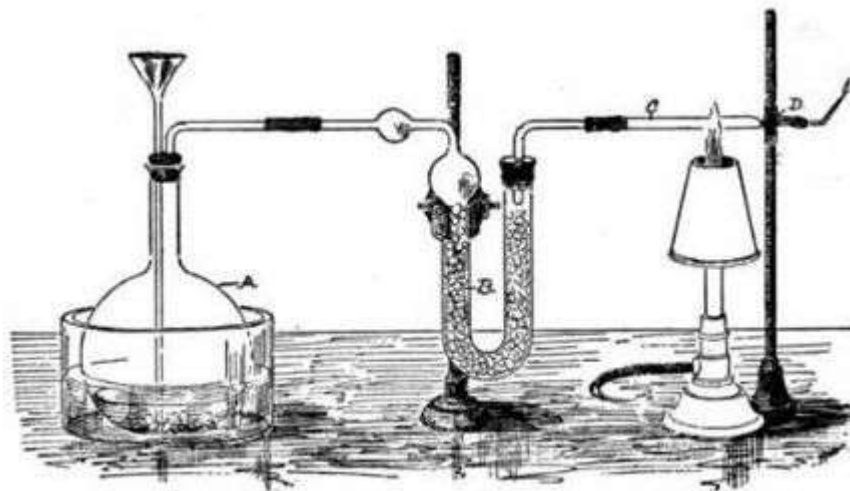
první přesvědčení soudu o otravě arsenem  
(žena otrávila manžela)

přišel ve správnou dobu - v Británii panika z otrav  
tehdejší novinka: **životní pojištění** - nový motiv k vraždě  
pojištění přineslo mnoho dalších opatření

### Ne všechny případy úmyslné;

arsenitany tehdy v zelených barvivech v tapetách  
plísni měněny na trimethylarsan

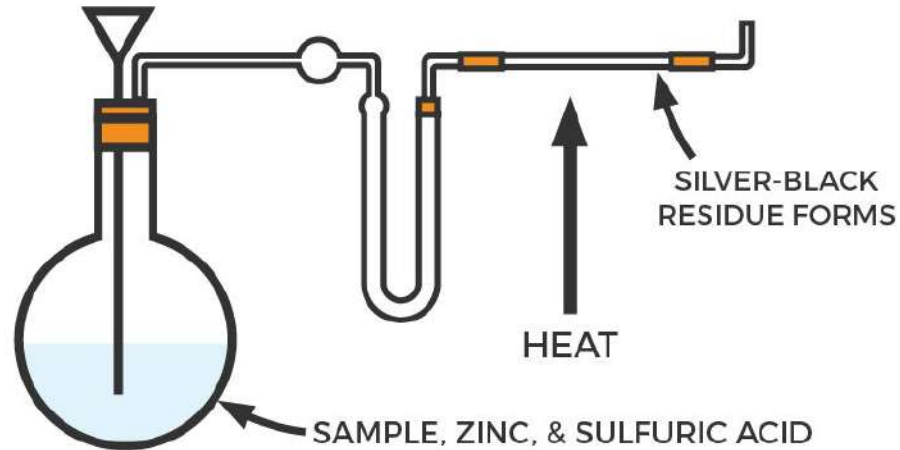
(Sheeleho zeleň  $\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ ), někdy až  $0.2 \text{ g As/m}^2$



### Marshova zkouška arsenu

arsen ve vzorku tkáně redukován vodíkem  $\rightarrow \text{AsH}_3$  arsan  $\rightarrow$  sušící  
trubička  $\rightarrow$  v trubici rozkládán na arsen  $\rightarrow$  **arsenové zrcátko**

# DETECTION



The Marsh Test involves reaction of a sample with zinc and acid. If arsenic is present, it is converted to arsine gas. Heating arsine decomposes it; a silver-black deposit of arsenic is formed on cooling. Modern spectroscopic methods are now used instead of this test.

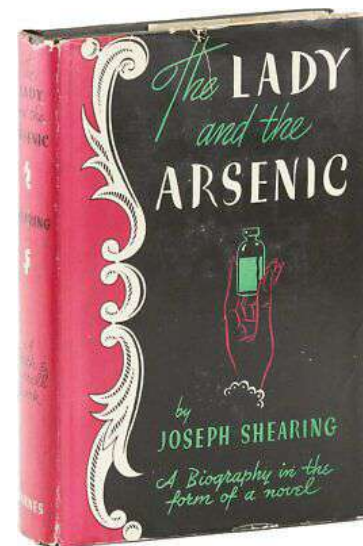
POLITICS & HISTORY

# The Arsenic Cake of Madame Lafarge

The first trial to use forensic toxicology electrified France in 1840 with the tale of a bad marriage and poisoned innards.



Marie Lafarge, c. 1850 via Wikimedia Commons



## Počátky moderní toxikologie

teoretické základy toxikologie v 19. století: studium narušování fyziologických dějů

počátky systematické toxikologie ve Francii, dvojice učitel–student:



**François Magendie** (1783-1855)

základy experimentální farmakologie a toxikologie,  
zkoumal fyziologické účinky morfinu a dalších látek,  
notorický vivisektor.

Pojem prázdné kalorie:

*I took a dog of three years old, fat, and in good health, and put it to feed upon sugar alone...It expired the 32nd day of the experiment.*

(Précis élémentaire de Physiologie, 1836)



**Claude Bernard** (1813-1878)

student Magendieho  
reprodukovatelnost experimentu; teorie homeostázy  
jedy jako nástroje zkoumání funkcí organismů

*„Teorie jsou pouze hypotézy, ověřené větším či menším počtem skutečností. Ty, pro něž svědčí největší počet fakt, jsou nejlepší, ale ani ty nejsou definitivní a nesmíme jim absolutně věřit.“*

## Počátky moderní toxikologie



**Paul Ehrlich** (1854-1915, Německo)  
koncept biologických **receptorů**  
lék jako „magický projektil“

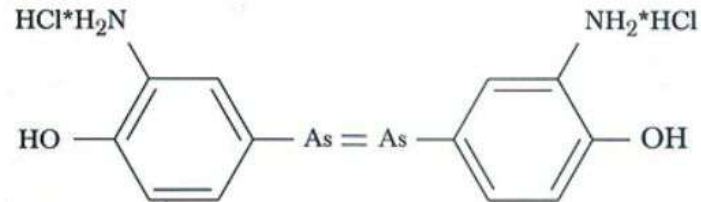
některá barviva se váží jen na určité bakterie  
zabýval se barvením bakterií

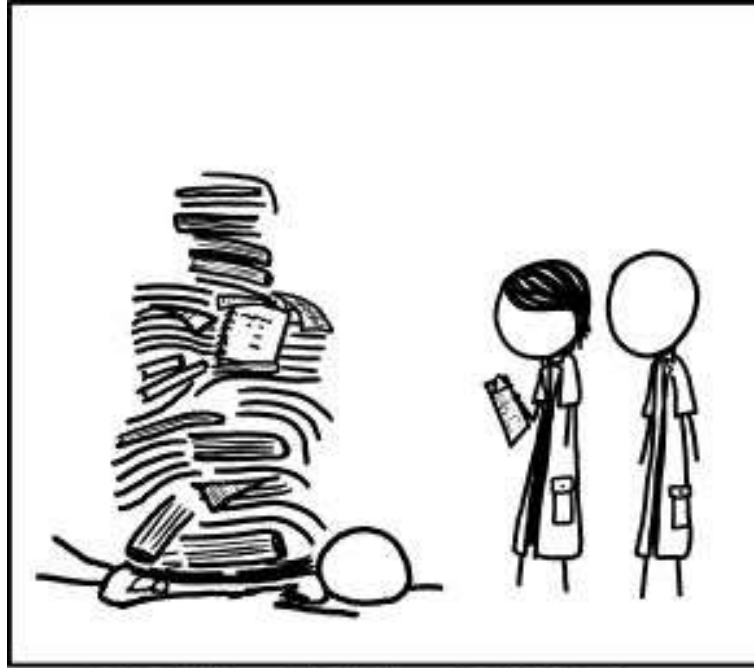
hledal specifická barviva (léky)

objevil **Salvarsan** (arsfenamid, ze *salvare* + *arsan*), lék proti syfilidě  
Nobelova cena 1908



salvarsan 606 / arsfenamid





THE LD<sub>50</sub> OF TOXICITY DATA IS  
2 KILOGRAMS PER KILOGRAM.



## 2. chemizace životního prostředí

## kontaminace životního prostředí

### aktuální problém

chemizace všech průmyslových odvětví

→ mobilizace dlouhodobě uložených látek (těžké kovy)

→ tvorba nových látek (DDT, PVC, PCB, freony)

### důsledek:

kontaminace prostředí cizorodými látkami

### přínos X škody

→ znalost vlastností

→ regulace zákony i rozumem



## chemizace potravinářství i kosmetiky

= případy vedoucí k vývoji Draizova testu oční dráždivosti

### I. Ocular Toxicology and Public Health

#### A. Sight-threatening products

In 1933, a 38-year-old woman went blind after 3 months of progressive pain. Her misfortune was to have stopped at a beauty parlor on her way to a PTA banquet. Her eyelashes and eyebrows were tinted with Lash-Lure, a product containing a coal-tar derivative, paraphenylenediamine, which could cause allergic blepharitis,<sup>82</sup> toxic keratoconjunctivitis,<sup>89</sup> and secondary bacterial keratitis.<sup>124, 128</sup> This unlucky patient developed a severe reaction that evolved into bilateral keratitis and eventual corneal scarring (Fig. 1).<sup>109, 124</sup> Her experience and that of others became part of an exhibit, dubbed the “Chamber of Horrors” by newspaper reporters, that was presented to the U.S. Senate in 1933 to bolster support for revising governmental regulation of consumer products.<sup>109</sup>



Fig. 1. To depict the need for governmental regulations over cosmetics, the U.S. Food and Drug Administration prepared this poster in 1933 from photographs of a 38-year-old Ohio woman. The patient's first photo was taken an hour before eyelash dyeing, and the other was obtained during the following month showing bilateral staphylococcal corneal ulcers that resulted in vision of light perception. (Reprinted from Lamb RdeF<sup>109</sup> with permission of Farrar and Reinhart.)

## chemizace potravinářství i kosmetiky

= nové problémy pro toxikologii

→ nejen ochrana zdraví, ale nově i obrana před falšováním

⇒ zakládání institucí pro ochranu spotřebitelů

známý případ: řasenka **Lash Lure** (1933)

- obsahovala *p*-fenylendiamin, oční iritant
- vyrážky, vředy, 12 oslepnutí, jedna smrt
- přijetí zákona o potravinách, lécích a kosmetice v USA

→ americká FDA (Food and Drug Administration) vyvinula **Draizův test** oční dráždivosti

⇒ v současnosti nahrazován testy *in vitro*



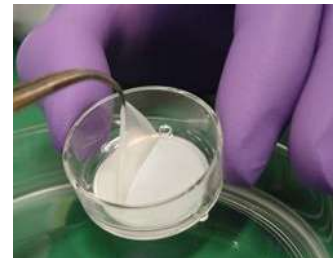
řasenka Lash Lure (1933)  
(G. Translator ~ „lákové návnady“)



poranění zaviněné  
Lash Lure



Draizův test oční dráždivosti  
na králících je dodnes používán, ale  
vzhledem ke svojí kontroverznosti je  
nahrazován *in vitro* řešením



syntetická kůže Episkin



Thalidomid. Lék na nevolnost,  
používán v 50. letech. Jeho  
teratogenní enantiomer  
poškodil tisíce dětí.

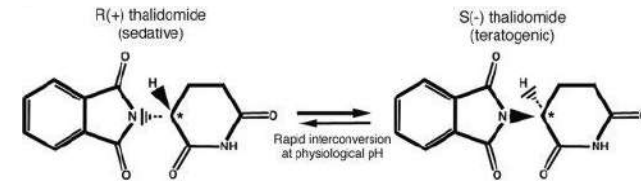
## chemizace potravinářství i kosmetiky

= nové problémy pro toxikologii

známý případ: lék **Thalidomid**

50. léta, západoněmecké firmy Grünenthal

- na zklidnění a ranní nevolnost
- za čtyři roky na trhu
  - připravil o život možná až čtvrt milionu lidských zárodků,
  - narození desítek tisíc dětí bez končetin (*thalidomiders*)
  - miliony dalších pacientů s trvale poškozenou CNS.
- v 79 zemích, na východ od opony se neprodával, ani v některých osvěcenějších zemích (F, P, USA)
- ⇒ zlepšení systému kontroly a schvalování léčiv



## Toxikologie v poválečné době

pozornost se přesouvá od akutních otrav k chronickým (profesionální intoxikace, příznaky)

základy stanovení rizika (**risk assessment**)

**ADI** (acceptable daily intake) – přípustná denní dávka, která při každodenní expozici nevyvolá nepříznivé účinky

- odvozena z experimentů a předpokladů
- dobrý koncept (v případě dodržení ADI)

analytická chemie umožňuje nahlédnout do mechanismu působení látek

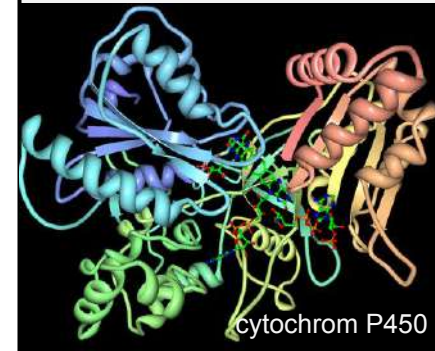
**biotransformace** - chemické přeměny v organismu (zásadní faktor)

- R. T. Williams (1909–1979) zkoumal metabolity látek
- rozdělil biotransformační reakce na
  - oxidace, redukce a hydrolýzy*
  - konjugace*

biotransformace bývají katalyzovány enzymy, nejčastěji oxygenasami  
**cytochrom P450** biotransformační enzym

- oxiduje, čímž zvyšuje rozpustnost
- hemový enzym, popsán 1964 T. Omura a R. Sato
- řada isoenzymů, indukovatelné

**Enzymy**, které katalyzují biotransformační reakce, jsou nesrovnatelně složitější než samotné metabolity. Důležitá je oxygenáza: **cytochrom P450**, ve skutečnosti skupina isoenzymů, které jsou indukovatelné





# toxické látky v životním a pracovním prostředí

## aktuální problém

problémy pramenící ze znečištění z průmyslu a zemědělství

⇒ zkoumání rizik spojených s dlouhodobou expozicí nízkým hladinám toxických látek

*k zamyšlení:*

*hormese vs. chronická otrava*



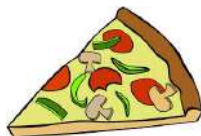
## ovzduší

- polétavý prach
- plyny a těkavé organické látky
- těžké kovy: As, Cr, Ni, Cd, Pb, Hg
- výfukové plyny (+otěry brzd, pneumatik)



## pitná voda

- sloučeniny chloru (chloroform, ...)
- kontaminanty prostředí (DDT, formaldehyd, styren)
- těžké kovy



## potraviny

- dusičnany, dusitany, nitrosaminy
- polyaromatické uhlovodíky (PAU), PCB, dioxiny, pesticidy
- pyrolyzáty aminokyselin, AA
- kovy: As, Cr, Ni, Pb, Cd, Hg
- zbytky zemědělských chemikálií (pesticidy)

## závažné alimentární otravy

přes přísné kontroly potravin občas na trh proniknout kontaminované potraviny

### ***Salmonella enteritidis* ve zmrzlíně**

*Minesota, 1994*

**příčina:** pasterizovaná surovina přepravována v nepasterizovaných kontejnerech po vejcích

**důsledek:** 3,4 milionu lidí snědlo kontaminovanou zmrzlinu, 224 tisíc onemocnělo salmonelou

### **(od)denaturovaný olej**

*Španělsko, 1981*

**příčina:** zneužití denaturovaného průmyslového oleje. Anilnem denaturovaný olej smíchán s jedlými oleji, denaturací vznikly toxické produkty.

**důsledek:** 11 tisíc hospitalizovaných, ~800 zemřelo

### **pančované kojenecké mléko**

*Čína, 2008*

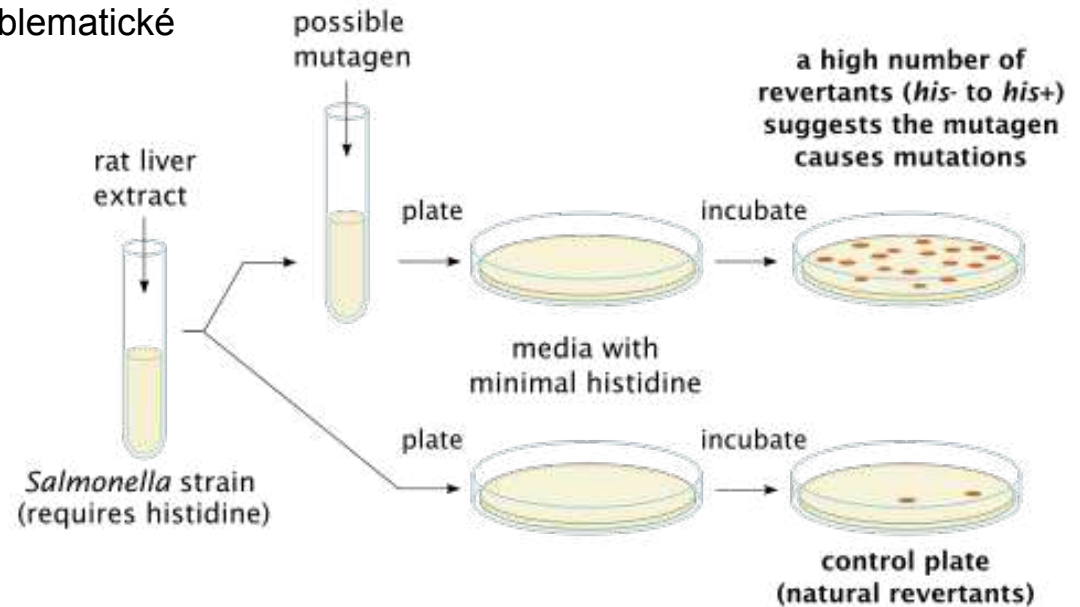
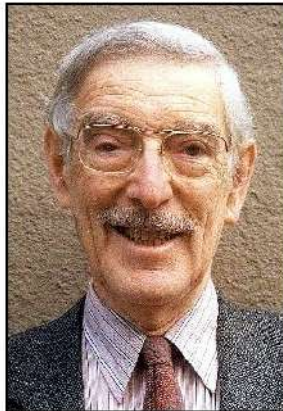
**příčina:** Ředěné mléko pančované melaminem (zdánlivě zvyšoval obsah bílkovin). Přestože málo toxický, pro děti ve vyšších dávkách nefrotoxický.

**důsledek:** sporé informace: 50-300 tisíc hospitalizovaných dětí, minimálně 6 mrtvých

## toxikologie v karcinogenezi

sledování mutací: **Amesův test** (Bruce Ames)

- test na mutovaném kmenu *Salmonella typhimurium*
  - bakterie neschopny přežít bez histidinu
  - v přítomnosti mutagenů zpětná mutace → dokáží přežít
  - vznikají kolonie na živné půdě bez histidinu
- test nekoreluje dobře s pokusy na zvířatech  
testování mutagenity dodnes problematické



## toxikologie v karcinogenezi

pozornost k chronickým účinkům → zaměření na rakovinu  
obavy z rakoviny jako objednávka pro toxikologii

*Kombinace prodlužování lidského věku a kontaminace prostředí?*



*Elizabeth C. Miller*

*James A. Miller*

### Manželé **J.A. a E.C. Millerovi**

- jako první našli spojitost mezi DNA-adukty a zhoubnými nádory
- kovalentní vazby na DNA (1970)
  - DNA-adukty
  - bujení
- dnešní rozlišení:  
**iniciace**, promoce, progrese, metastase

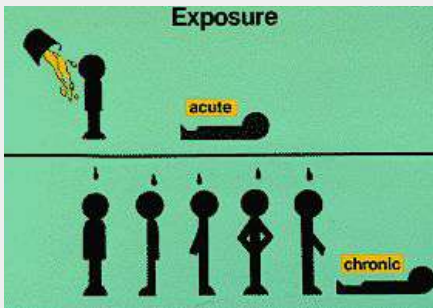
## negativní účinky chemických látek na lidské zdraví



### toxické účinky

Existuje bezpečná dávka látky, která nemá nežádoucí účinek. Nutné překročení prahu.

projev závisí na dávce toxické látky



#### akutní toxicita

účinné i jednorázové působení (houby, CO, ..)

#### chronická toxicita

po dlouhodobém působení (těžké kovy, dioxiny, PCB, DDT, bromované I., ..)

### pozdní účinky

i jediná molekula by mohla vyvolat onemocnění: **bezprahový účinek**

například karcinogeny typu PCB a TCDD

vyšší dávka  $\Rightarrow$  vyšší pravděpodobnost výskytu určitého onemocnění

neexistuje bezpečná koncentrace, „společensky přijatelná“  
pravděpodobnost onemocnění ( $1 \cdot 10^{-6}$ )

- mutagenní
- karcinogenní, (podle IARC)
- teratogenní
- alergické

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
<b>GROUP 1</b>	<b>CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	 Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
<b>GROUP 2A</b>	<b>PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	 Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
<b>GROUP 2B</b>	<b>POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	 Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
<b>GROUP 3</b>	<b>CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE</b> Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	 Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
<b>GROUP 4</b>	<b>PROBABLY NOT CARCINOGENIC</b> Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	<b>1</b> ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP, OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

## Klasifikace podle IARC

International Agency for Research of Cancer

Klasifikační systém IARC vytvořen pro dělení látek mezi **5 skupin**

zařazení do skupiny **zohledňuje sílu důkazů** pro karcinogenní účinky (karcinogenní nebezpečnost), ne míru zdravotního rizika

Od 70. let testováno 900+ látek

⇒ zařazení do stejné skupiny znamená podobnou míru jistoty o karcinogenitě

### Skupina 1 (nejvyšší)

dostatečná míra důkazů, že látka způsobuje rakovinu (kouření, alkohol, od října 2015 uzeniny)

### Skupina 2A

pravděpodobně karcinogenní: důkazy jsou omezené, ale spolu s pokusy na zvířatech naznačují karcino. od října 2015 červené maso

### Skupina 3: nedostatečné důkazy

### Skupina 4: prokázané nekarcinogeny (pouze 1)



**Novinky.cz**

[Hlavní stránka](#) » [Domáci](#)

Podrubriky: [Chat s osobností](#)

[Přihlásit se](#) [Seznam](#)

[Hledej](#)

## Červené maso, nebo cigarety? Riziko rakoviny je téměř stejné

Konzumace slaniny, hamburgerů, párků, salámů a šunky s sebou nese téměř stejně vysoké riziko onemocnění rakovinou jako kouření cigaret. V pondělí to oznámila Světová zdravotnická organizace (WHO) v šokující zprávě.

**Steak, nebo cigarety? Riziko rakoviny je stejné! Světová zdravotnická organizace zveřejnila šokující zprávu**

**TÝDEN.cz**

[HLAVNÍ STRANA](#) | [DOMÁCÍ](#) ▼ | [ZAHRAŇIČÍ](#) | [SPORT](#) ▼ | [BYZNYS](#) | [ZDRAVÍ](#) | [KULTURA](#) | [LIDÉ](#)

[ZDRAVÍ](#) | [DIETA A KRÁSA](#) | [PSYCHOLOGIE](#) | [DĚTI](#) | [VZTAHY](#) |

[Hlavní strana](#) > [Zdraví](#)

Na seznamu s azbestem

**Uzeniny a červené maso způsobují rakovinu, uvedla WHO**

**iDNES.cz / Zprávy**

[iDNES.cz](#) > [Zprávy](#) | [Kraje](#) | [Sport](#) | [Kultura](#) | [Ekonomika](#) | [Bydlení](#) | [Technet](#) | [Ona](#) | [Revue](#)

[Domáci](#) | [Zahraniční](#) | [Krimi](#) | [Kultura](#) | [Názory](#) | [100 pohledů na Česko](#) | [Speciály](#) | [Očima čtenářů](#)

**Uzeniny způsobují rakovinu, potvrdila WHO. Dala je na seznam k plutoniu**

**Zpracované maso je podle WHO největší příčinou vzniku rakoviny hned vedle kouření**

Aktualizováno 26.10. 2015 21:20

ŠOKUJÍCÍ ZPRÁVA

**Šunka, párky i klobásy způsobují rakovinu! Škodí stejně jako tabák**

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
<b>GROUP 1</b>	<b>CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
<b>GROUP 2A</b>	<b>PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
<b>GROUP 2B</b>	<b>POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS</b> Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
<b>GROUP 3</b>	<b>CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE</b> Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethene.
<b>GROUP 4</b>	<b>PROBABLY NOT CARCINOGENIC</b> Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	<b>1</b> ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP, OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

## Klasifikace podle IARC

International Agency for Research of Cancer

Klasifikace není vždy důvodem k panice

Od 70. let testováno 900+ látek

### číselné odhady

podle WHO: konzumace 50 g slaniny denně ⇒ zvýšení šance na získání kolorektálního karcinomu o 18 %

tzn.: 64 vs 72 případů na 100 000 lidí ročně

porovnání:

kouření způsobuje 19 % všech výskytů rakoviny (1 milion smrtí ročně)

alkohol: 600 000

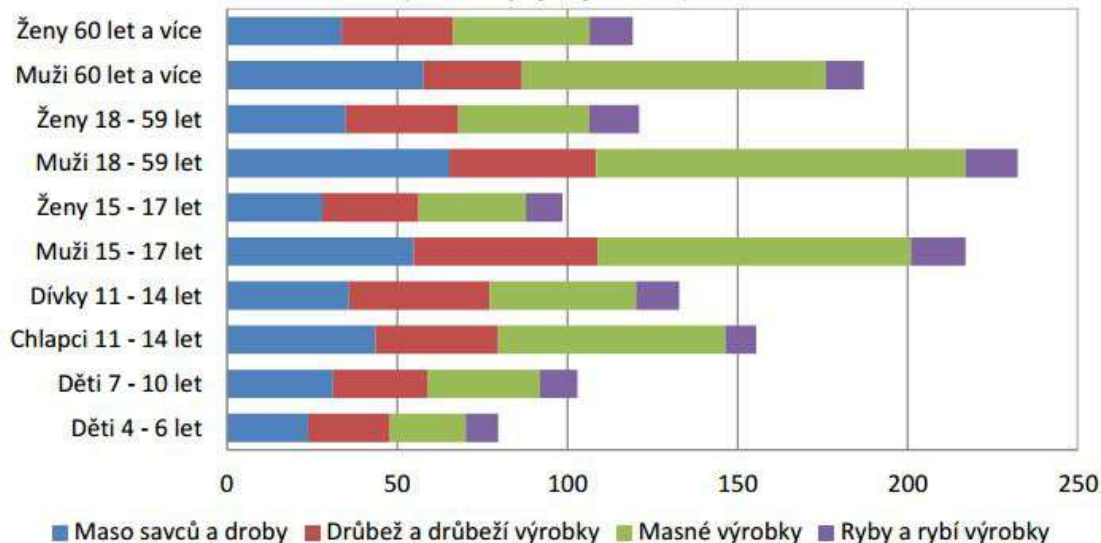
masné výrobky + červené maso:

3 % rakovin, tedy 34 000 smrtí na rakovinu ročně

→ *přirovnávání masu k tabáku je mimo mísu*

## Spotřeba masa a masných výrobků (g/den) v ČR

(hodnoty "jak jezeno")



⇒ muži 15+ mají o cca 36 % vyšší pravděpodobnost onemocnění kolorektálním typem rakoviny ve srovnání s ne-konzumenty, zatímco u žen je riziko zhruba poloviční

## Co způsobuje karcinogenitu masných výrobků?

možný přínos hemového železa?



Během zpracování za vysokých teplot vzniká mnoho látek, např.:

N-nitroso sloučeniny,  
polycyklické aromatické uhlovodíky,  
heterocyklické aromatické aminy,

některé z těchto sloučenin jsou prokázanými (či podezřelými) karcinogeny

Zatím není zcela pochopena příčina, proč červené maso a masné výrobky zvyšují riziko rakoviny



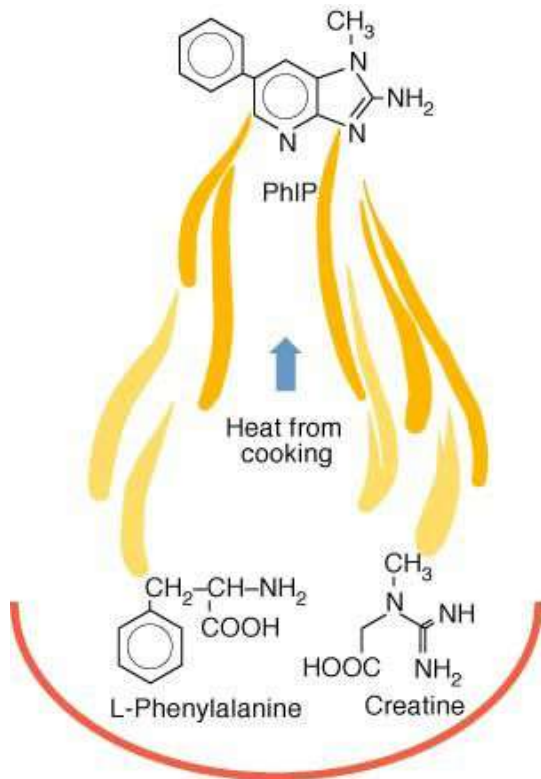
## Co se děje při tepelné úpravě potravin

tepelná úprava je využívána tisíce let

→ vznikají důležité **aromatické látky** a pigmenty

→ vznikají ale i **nežádoucí látky**





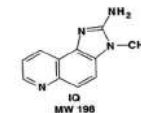
## Co se děje při tepelné úpravě potravin

HCA: heterocyklické aminy

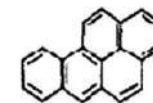
PAHs: polyaromatické uhlovodíky

AGEs: produkty pokročilé glykace

aminokyseliny + kreatin + teplo → HCAs



neúplné spalování → PAHs



Benzo[a]pyrene

hlavní zdroje těchto látek:

grilované a připálené maso, snídaňové cereálie, tabák

faktory ovlivňující jejich vznik:

druh **potravin**, **metoda** přípravy, **teplota**, **čas**





## Lze snížit obsah PAHs, HCAs a AGEs ?

- Příprav jídla za **nižší teploty**
- grilovat opatrně, **nepřipalovat**
- **omezit výrobky**, které mají více AGEs — doma připravené pokrmy (např. hranolky) mohou mít méně AGEs v porovnání s koupenými
- používání **tekutiny při vaření** (olej, blanšírování)



*přesmažené bramborové chipsy  
jsou typickým zdrojem akrylamidu*

## Akrylamide

využíván v průmyslu (výroba plastů, lepidel, úprava vody),  
proto docházelo k expozici pracovníků ⇒ identifikace  
neurotoxicity akrylamidu

+pravděpodobný karcinogen s vlivem na reprodukci

v potravinách sledován od r. 2002 (NFA, Swe), studie:  
Akrylamid nalezen **v mnoha výrobcích zpracovaných za  
vysoké teploty**

výrobky při teplotách >120 °C, typicky smažení, pečení a  
restování: hranolky, brambůrky, cereálie, káva

další studie: také sušené ovoce, pražené oříšky

produkt **Maillardovy reakce**

## Analysis of Acrylamide, a Carcinogen Formed in Heated Foodstuffs

EDEN TAREKE,<sup>†</sup> PER RYDBERG,<sup>†</sup> PATRIK KARLSSON,<sup>‡</sup> SUNE ERIKSSON,<sup>‡</sup> AND  
MARGARETA TÖRNQVIST\*<sup>†</sup>

Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, S-106 91 Stockholm, Sweden, and  
AnalyCen Nordic AB, Box 905, S-531 19 Lidköping, Sweden

Reaction products (adducts) of acrylamide with N termini of hemoglobin (Hb) are regularly observed in persons without known exposure. The average Hb adduct level measured in Swedish adults is preliminarily estimated to correspond to a daily intake approaching 100  $\mu\text{g}$  of acrylamide. Because this uptake rate could be associated with a considerable cancer risk, it was considered important to identify its origin. It was hypothesized that acrylamide was formed at elevated temperatures in cooking, which was indicated in earlier studies of rats fed fried animal feed. This paper reports the analysis of acrylamide formed during heating of different human foodstuffs. Acrylamide levels in foodstuffs were analyzed by an improved gas chromatographic–mass spectrometric (GC-MS) method after bromination of acrylamide and by a new method for measurement of the underivatized acrylamide by liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS), using the MS/MS mode. For both methods the reproducibility, given as coefficient of variation, was  $\sim 5\%$ , and the recovery close to 100%. For the GC-MS method the achieved detection level of acrylamide was 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and for the LC-MS/MS method, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The analytic values obtained with the LC-MS/MS method were 0.99 (0.95–1.04; 95% confidence interval) of the GC-MS values. The LC-MS/MS method is simpler and preferable for most routine analyses. Taken together, the various analytic data should be considered as proof of the identity of acrylamide. Studies with laboratory-heated foods revealed a temperature dependence of acrylamide formation. Moderate levels of acrylamide (5–50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) were measured in heated protein-rich foods and higher contents (150–4000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) in carbohydrate-rich foods, such as potato, beetroot, and also certain heated commercial potato products and crispbread. Acrylamide could not be detected in unheated control or boiled foods (<5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Consumption habits indicate that the acrylamide levels in the studied heated foods could lead to a daily intake of a few tens of micrograms.

**KEYWORDS:** Acrylamide; analysis; mass spectrometry; cooking; food; carcinogen

# Acrylamid - tvorba v potravinách

## Maillardova reakce

aminokyselina + redukující cukry  $\Rightarrow$  „neenzymatické hnědnutí“

$\rightarrow$  řada sloučenin charakteristické vůně a chuti

**jedna z nejsložitějších reakcí probíhajících v kuchyni**

Tvorbu akrylamid ovlivňuje:

- **druh potravin**
- **teplota**
- **doba přípravy**

V kostce:

škrobnaté potraviny připravované za vyšších teplot

$\Rightarrow$  vysoký obsah akrylamidu

obsah asparaginu je pravděpodobně také faktorem vzniku AA



*Typický důsledek MR je hnědé zbarvení toustu a vznik aromatických látek*

Another example of a colour guide:



EU Regulation 2017/2158 sets benchmark level for French fries (ready-to-eat) at 500 µg/kg

For toasted sandwiches, no widely accepted and validated colour charts are yet available.

*výňatek z evropských směrnic ke snižování množství akrylamidu v potravinách*

French fries	16 to 30 %
Potato crisps (chips)	6 to 46 %
Coffee	13 to 39 %
Pastries and sweet biscuits	10 to 20 %
Bread, bread rolls and toast	10 to 30 %
Other food items	less than 10%

Poměr příjmu akrylamidu z různých potravin v 17 zemích Evropy [JECFA]

## Akrylamid - příjem v potravinách

smažené, pečené, grilované, pražené potraviny (ne vařené)

dietární příjem v Evropě:

- smažené hranolky
- smažené chipsy
- káva
- pečivo, sušenky

podíl ovlivňuje složení potravního koše různých zemí (Švédsko převažuje káva, USA hranolky, u nás chipsy)

V EU denní příjem okolo 1 µg/kg těl hm.  
(podstatně vyšší u dětí a adolescentů)

tj o pět řádů nižší než dávka pro akutní otravu

**přijatelný** příjem kontaminantů

**TDI** = tolerovatelný denní příjem (pro přídavné látky ADI – *akceptovatelný*)

Látky mívají i několik různých referenčních hodnot pro různé účinky

dříve: TDI pro neurotoxicitu akrylamidu: 40 µg/kg/den

kvůli genotoxicitě akrylamidu ale TDI (prahový) parametr **nevhodný**.

BMDL<sub>10</sub> (spodní hranice pozorovatelných karcinogenních účinků): 0,43 mg/kg/den

## Akrylamid vs. zdraví

škodí jeho množství v potravinách zdraví?

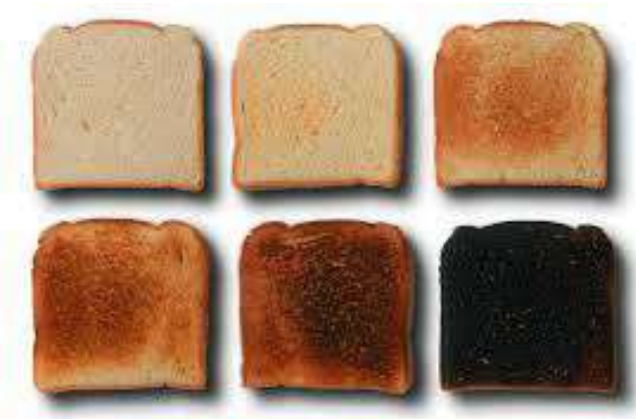
AA patří do skupiny látek s pozdním efektem (bezprahový účinek)  
⇒ i nízké koncentrace představují **nenulové riziko**

European Food Safety Authority (EFSA), 2005:  
“Efforts should be made to reduce exposure to the AA”

projekt **HEATOX** (Heat Generated Food Toxicants) spuštěn:  
identifikace, charakterizace a minimalizace rizika. Výsledky:

- a) AA může představovat rizikový faktor rakoviny
- b) lze snížit úroveň AA (ne odstranit)
- c) při vaření vznikají i další podobně rizikové sloučeniny

→ Opatření by měly vést ke snížení akrylamidu ALARA





# Acrylamide

Toolbox 2013



## Akrylamid - co bylo učiněno pro jeho omezení?

v posledních letech se výrobcům potravin podařilo omezit tvorbu AA v potravinách (křupky, sušenky) úpravou receptů a postupů

Konfederace zemědělsko-potravinářského průmyslu / Food Drink Europe:  
“[Acrylamide toolbox](#)” - poskytuje návrhy změn, které mohou využít **v průmyslovém i domácím měřítku**

Pokusy o změnu pěstitelských postupů (zvyšování síry v půdě),  
pěstování speciálních odrůd plodin → GM brambory (méně glukózy  
a asparaginu)

⇒ snižování obsahu prekurzorů přináší sníženou tvorbu AA během  
Maillardovy reakce

## Způsoby omezení příjmu AA

- omezit nákup škrobnatých snacků
- nedávat brambory do ledničky
- snížit množství cukrů v bramborách
- blanširovat před smažením
- připravovat kratší dobu
- káva: AA moc omezit nelze



Výběr surovin	Návrh receptury	Návrh procesu	Vlastnosti hotového výrobku
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Použijte pouze vhodné (nízký obsah cukru) odrůdy brambor.</li> <li>• Skladujte prostředí řízené teploty (&gt; 6 ° C) a vlhkosti vzduchu.</li> <li>• Potlačte klíčení skladovaných brambor pomocí vhodných přípravků.</li> <li>• Kontrolujte v továrně dodávky brambor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Některé předem připravené látky mohou již obsahovat vysoké množství akrylamidu, který by mohl mít vliv na úroveň v konečném produktu.</li> <li>• Silnější řez plátků může vést ke zvýšení akrylamidu, neboť vyžaduje větší tepelný příkon k vytvoření konečného produktu.</li> <li>• Použití některých složek, přidaných do kofeinu, může, kromě zlepšení chuti, kompenzovat světlejší barvu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimalizované a přesně definované podmínky, fritování (řízení oleje / teplota / čas fritování) zajistí produkci výrobků zlatožluté barvy.</li> <li>• Zavést zpětnou vazbu fritování v závislosti na vlhkosti.</li> <li>• Barevná detekce na výstupu z fritézy/vytřídění vadných</li> <li>• Mytí lupínků v teplé/horké vodě, aby se odstranily přebytečné cukry.</li> <li>• Odpovídající škrábání. Redukující cukry se mohou nacházet těsně pod slupkou.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola barvy / hnědnutí lupínků.</li> </ul>

### Bohemia Chips Horská sůl

<b>1,4</b>	<b>19 Kč</b>	Intersnack Choustrník
100 g	19 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky  
**složení:** brambory, rostlinný olej, jedlá sůl  
cena: 31,90 Kč/165 g (Globus)

**energetická hodnota:** 2 260 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 32,9 %  
**akrylamid:** 149 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 470 g, dítě 202 g**) (viz Protokol testu)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť středně bramborová, příjemně slaná, vůně nevýrazná, bez cizích pachů a pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Hodně tuku, nízký obsah akrylamidu.



**vítěz testu**

### Tesco Value Smažené bramborové lupinky

<b>2,0</b>	<b>9 Kč</b>	Peri Crisps & Snacks Tremolita
100 g	9 Kč	v srovnání

smažené bramborové plátky  
**složení:** brambory (69 %), jedlý rostlinný olej, jedlá sůl (max. 2,5 %), balení pyří (čusky)  
cena: 6,80 Kč/75 g  
koupeno: Tesco

**energetická hodnota:** 2 285 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 32,5 %  
**akrylamid:** 465 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 159 g, dítě 65 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť středně bramborová, příjemně slaná, bez cizích pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Hodně tuku, vysoké množství akrylamidu.



### Ikea Food Potatischips saltade

<b>1,6</b>	<b>19 Kč</b>	ve Švédsku pro Ikea
100 g	19 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory (72 %), rostlinný olej, sůl 1,8 %  
cena: 29 Kč/150 g  
koupeno: IKEA

**energetická hodnota:** 2 103 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 25,7 %  
**akrylamid:** 21 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 866 g, dítě 371 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Tvoří křupavé, ale méně křehké; barva vyrovnaná, chuť po olji a bramborách, bez cizích pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Nejméně akrylamidu.



### Lorenz Salted Chipsletten

<b>2,1</b>	<b>35 Kč</b>	v Německu
100 g	35 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory, rostlinný olej, jedlá sůl, emulgátor E 471, antioxidant E 304  
cena: 34,90 Kč/100 g  
koupeno: Globus

**energetická hodnota:** 2 255 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 32,3 %  
**akrylamid:** 666 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 105 g, dítě 45 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť příjemně slaná, pach slabší po tuku.  
**Analýzy:** Hodně vysoké množství akrylamidu.



### Pringles Original

<b>1,7</b>	<b>40 Kč</b>	v Belgii
100 g	40 Kč	v srovnání

bramborové lupinky  
**složení:** sušené brambory, rostlinný olej, rostlinný tuk, rýžová mouka, pšeničný škrob, maltoextrakt, emulgátor E471, sůl  
cena: 65,90 Kč/165 g  
koupeno: Intersnack

**energetická hodnota:** 2 322 kJ/100 g  
**tuk:** 35,1 %  
**akrylamid:** 245 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 286 g, dítě 132 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť příjemně slaná, bez cizích pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Hodně tuku, střední obsah akrylamidu.



### Salty Chips

<b>2,1</b>	<b>9 Kč</b>	Golden Snack Chyov
100 g	9 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory, rostlinný olej, jedlá sůl  
cena: 11,50 Kč/160 g  
koupeno: Penny

**energetická hodnota:** 2 160 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 28,2 %  
**akrylamid:** 524 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 119 g, dítě 57 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť příjemně slaná, chuť slabší po tuku.  
**Analýzy:** Hodně vysoké množství akrylamidu.



### Lay's TV pack Salted

<b>1,7</b>	<b>19 Kč</b>	General Bottlers Praha
100 g	19 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory, rostlinný olej (z toho 10 % slunečnicový), sůl  
cena: 30,90 Kč/160 g  
koupeno: Tesco

**energetická hodnota:** 2 344 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 26,9 %  
**akrylamid:** 291 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 240 g, dítě 103 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť typicky bramborová, příjemně slaná, bez cizích pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Dost soli. Střední obsah akrylamidu.



### Bohemia Tradiční české brambůrky jemně solené

<b>2,1</b>	<b>20 Kč</b>	Intersnack Choustrník
100 g	20 Kč	v srovnání

smažené bramborové plátky  
**složení:** brambory, rostlinný olej, jedlá sůl  
cena: 31,50 Kč/160 g  
koupeno: Globus

**energetická hodnota:** 2 187 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 29,2 %  
**akrylamid:** 612 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 114 g, dítě 51 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť středně bramborová, příjemně slaná, vůně nevýrazná, bez cizích pachů a pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Hodně vysoké množství akrylamidu.



## Bohemia Chips Horská sůl

**1,4** 19 Kč  
100 g 19 Kč  
v srovnání

Intersnack Choustrník  
v srovnání

smažené bramborové lupinky  
**složení:** brambory, rostlinný olej, jedlá sůl  
cena: 31,90 Kč/165 g (Globus)

**energetická hodnota:** 2 260 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 32,9 %

**akrylamid:** 149 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 470 g, dítě 202 g**) (viz Protokol testu)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť středně bramborová, příjemně slaná, vůně nevýrazná, bez cizích pachů a pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.

**Analýzy:** Hodně tuku, nízký obsah akrylamidu.

**vítěz testu**

akrylamidu.

Německu  
srovnání

247 kJ/100 g

těchto chipsů tedy



Neti Yiskov pro Spar

13 29,2 Kč

100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč

100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč

100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč  
100 g 29,2 Kč

### Tesco Chips Surfers Salted

<b>2,0</b>	<b>21 Kč</b>	v Německu
100 g	21 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory škrob (66,5 %), rostlinný olej, jedlá sůl (3,8 %)  
cena: 34,90 Kč/170 g  
koupeno: Tesco

**energetická hodnota:** 2 307 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 34,4 %  
**akrylamid:** 164 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 426 g, dítě 183 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť příjemně slaná, méně vyrovnaná, bez cizích pachů, bez tmařých skvrn a úlomků.  
**Analýzy:** Hodně tuku, nízké množství akrylamidu. Soli má méně (2,1 %), než se uvádí na obale.



### Strážnické brambůrky jemně solené

<b>3,3</b>	<b>15 Kč</b>	Petr Hobza Strážnice
100 g	15 Kč	v srovnání

bramborové lupinky smažené solené  
**složení:** brambory, rostlinný olej, sůl  
cena: 8,00 Kč/160 g  
koupeno: Billa

**energetická hodnota:** 2 242 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 32,4 %  
**akrylamid:** 747 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 94 g, dítě 40 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť netypická, možná příjemně mačká, pach po přepálení tuku, tmařé okraje.  
**Analýzy:** Hodně tuku, hodně vysoké množství akrylamidu.



### Crusti Croc Chips Salted

<b>2,0</b>	<b>8 Kč</b>	v Polsku pro Lidli
100 g	8 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** brambory (54 %), rostlinný olej, jedlá sůl  
cena: 11,90 Kč/150 g  
koupeno: Lidl

**energetická hodnota:** 2 317 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 34,4 %  
**akrylamid:** 152 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 529 g, dítě 227 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Křehké, křupavé; barva vyrovnaná, chuť středně bramborová, bez cizích pachů, obaluje úlomky.  
**Analýzy:** Hodně tuku, nízké množství akrylamidu.



### Clever Chips solené

<b>3,6</b>	<b>8 Kč</b>	Peri Crisps & Snacks Tremolita
100 g	8 Kč	v srovnání

smažené bramborové lupinky solené  
**složení:** vybrané odrůdy brambor, rostlin. olej, jedlá sůl (max. 2,5 %), balení pyří (čusky) E 941  
cena: 16,90 Kč/200 g  
koupeno: Billa

**energetická hodnota:** 2 373 kJ/100 g  
**obsah tuku:** 36,6 %  
**akrylamid:** 126 µg/kg (těchto chipsů tedy může denně sníst: **dospělý 63 g, dítě 27 g**)

**Smyslové hodnocení:**  
Barva vyrovnaná, chuť výrazně slaná, pach po přepálení tuku, tmařé okraje.  
**Analýzy:** Hodně tuku, nejvíce akrylamidu.



### FAKTA

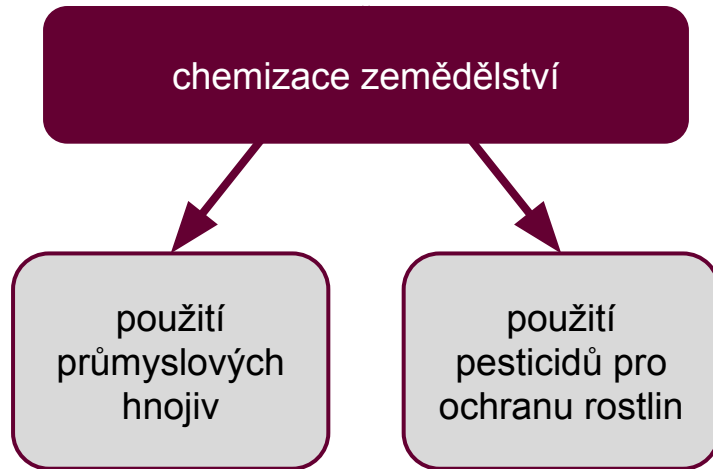
#### Protokol testu

- Do testu jsme vybrali 18 vzorků chipsů od různých výrobců v ceně od osmi do 40 korun za 100 gramů.
- Analýzy provedla akreditovaná Chemická a mikrobiologická laboratoř Bureau Veritas v Praze.
- Zjišťovali obsah soli, tuku, energetickou hodnotu, obsah vody (vlhkost) a peroxisólové číslo, které vypovídá o kvalitě tuku.
- Zaměřili se i na obsah akrylamidu (pyrenu), který vzniká při sňákování tuku.
- akrylamidu. Soli, aniž vzniká v potravinách při expozici za vysokých teplot, například při smažení.
- Chipsy obdrželi v laboratoři i smyslově. Při senzorním hodnocení pozorovali vzhled, barvu, vůni, konzistenci a chuť.
- Cena za 100 gramů je přepočítána z ceny balení a je zohledněna na celé koruny.
- Energetická hodnota, obsah tuku a akrylamidu vychází z analýz. Akrylamid je uveden v mikrogramech na kilogram.
- Vzhledem k tomu, že akrylamid může být i nebezpečný, pravidelně kontrolujeme přítomnost rakovin v lidské doporučené **Světové zdravotnické organizace (WHO)** přibližně denně maximálně 1 mikrogram na kilogram tělesné váhy člověka. Pro děti nádobnost a pro srovnání jíme například, kolik chipsů může sníst dospělý člověk vážící 70 kg a dítě vážící 30 kg, aniž riskoval, že akrylamid podpoří vznik rakoviny.
- Testy na radice měříme PD NDES ze svého rozpočtu.
- Do testu chipsů se můžete dozvědět 6. října ve 12:30 hodin v pořadu České televize **Samá doma na ČT1**.
- Známka testu: zahrnuje smyslové hodnocení – 35 %, množství akrylamidu – 30 %, obsah tuku – 15 %, obsah soli – 10 %, energetickou hodnotu – 5 %, kvalitu tuku 5 %.





## kontaminace životního prostředí



## zdravotní rizika pesticidů

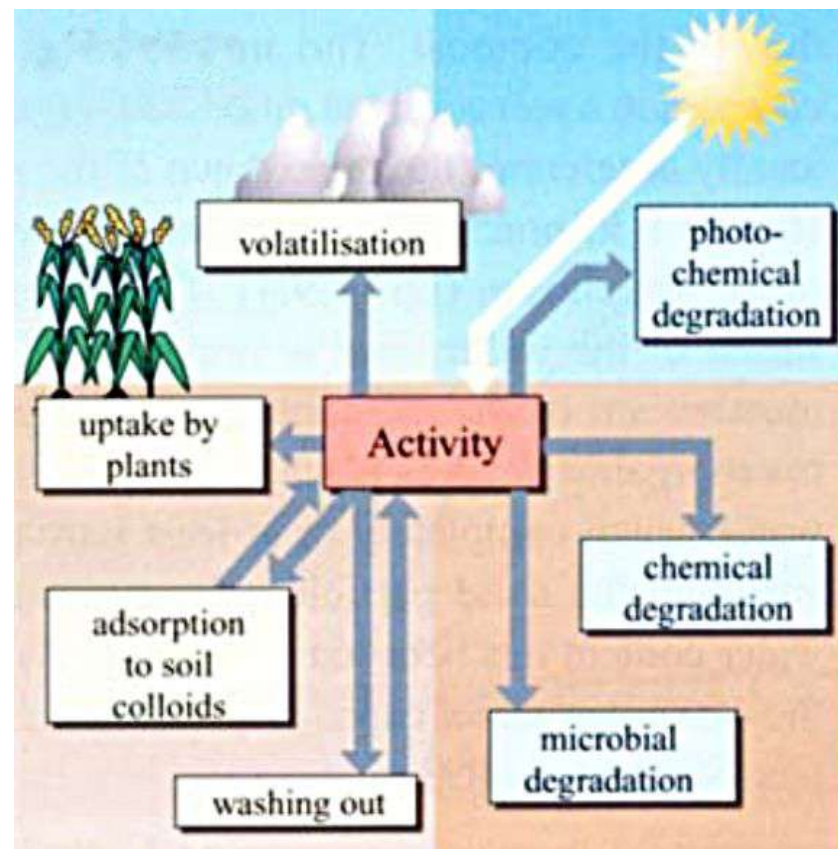
aplikace pesticidů

**letecká:** ztráty cca 50 %

**povrch vegetace:** nejlepší. Možnost zlepšení absorpce přidavkem smáčedel.

**povrch půdy:** postupná adsorpce půdní hmotou, vymývání do spodních vrstev a spodních vod

- podle ČHMÚ 63 % vrtů podzemní vody kontaminovány pesticidy (téměř polovina vrtů nadlimitně)
- zejména z: cukrové řepy, řepky, kukuřice



osud pesticidů v půdě



# DDT

p,p'-dichlor-difeny-1,1,1-trichlorethan

tzn. organochlorový insekticid

od r.1945 celosvětově; první moderní syntetický insekticid

## využití

zemědělství, kontrola hmyzu

přenášejícího malárii

## zákaz používání

1972 zákaz používání v USA,

později další země

nadále využíván v rozvojových zemích

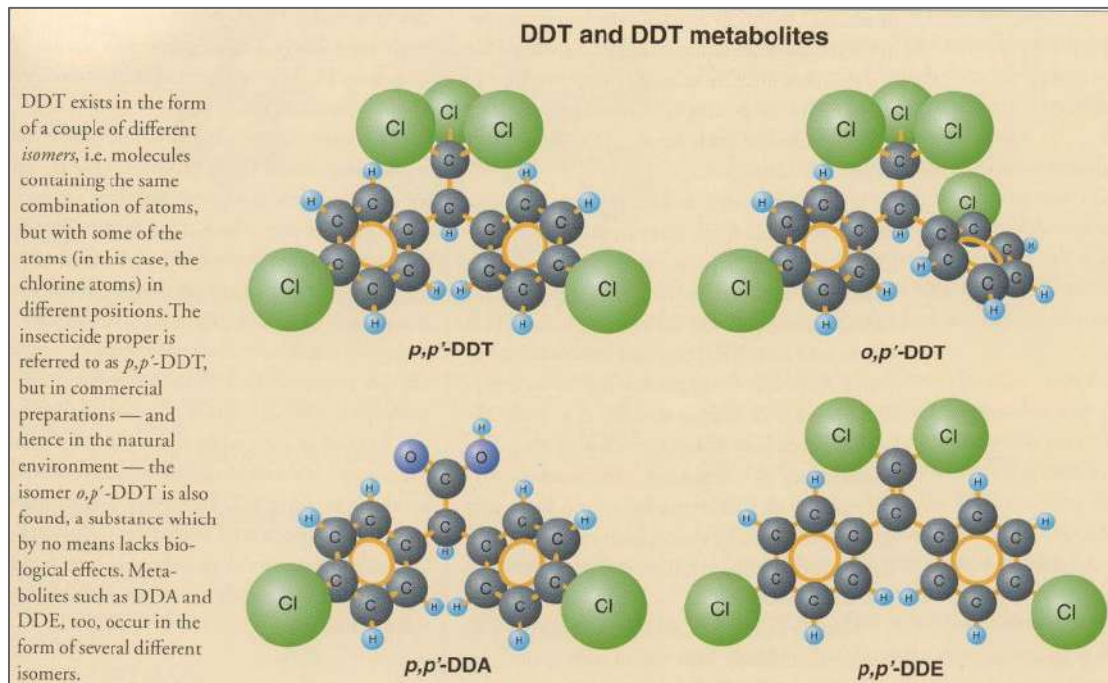
## důvody zákazu

vysoká perzistence, kumulace v tucích

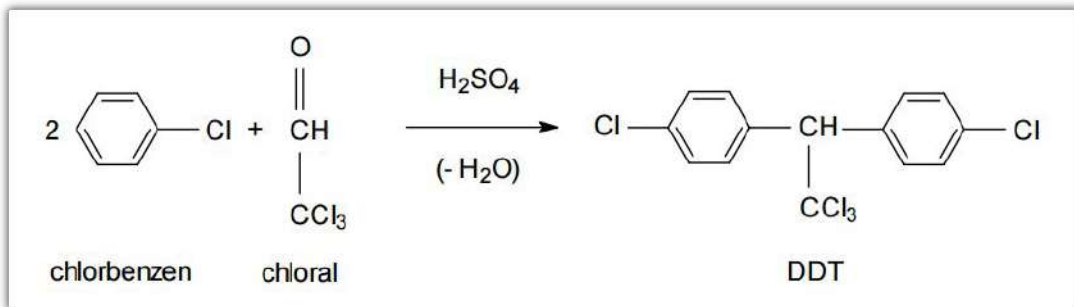
WHO: pravděpodobný karcinogen (včetně metabolitů)

možný vliv na endokrinní systém

epidemiologické studie stále neprůkazné



## historie DDT



první syntéza 1874 Othmar Zeidler (Něm.)  
v rámci jeho disertační práce

Insekticidní účinky však objeveny až 1939  
Švýcarem Müllerem - hledal prostředek proti  
molům šatním ⇒ 1948 Nobelova cena

**1942:** uvedení na trh: *Gesarol* (pro ochranu rostlin) a *Neocid* (pro ochranu zdraví lidí)

**2. světová válka:** DDT jako insekticid proti vši šatní a komárům (USA, Británie)

**1945+** pod názvem DDT celosvětově první moderní syntetický insekticid

**1940-1973** roční spotřeba 2 miliony tun (80 % v zemědělství) - hlavní éra DDT



dobové televizní reklamy ([1](#), [2](#), [3](#))

## historie DDT

vývoj pohledu na DDT od jeho zavedení



### **období vzestupu** (1942+)

přípravky ovládly boj se škůdci  
nežádoucí **účinky neznámé**  
**zachránil miliony** před malárií a hladem  
obrovský význam pro **rozvojový svět**  
U nás: proti mandelince, v lesích, ovoze

### **období pádu** (70.léta)

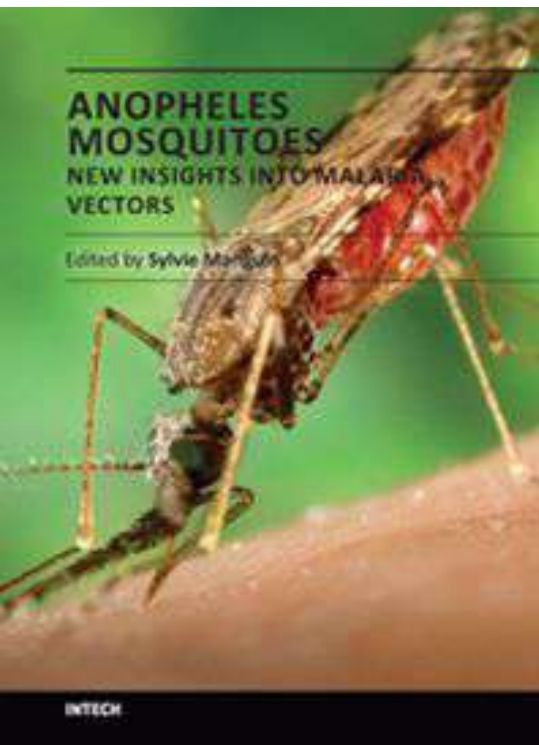
později **rezistence** mnoha druhů hmyzu  
**varovné zprávy** o účincích na člověka  
*Rachel Carson: **Silent Spring** (1962, USA)*

### **současnost: přehodnocování**

konfrontace rizika a benefitu  
výjimka ze Stockholmské úmluvy  
**renesance?**

← Německo 1945, aplikace DDT proti vším a blechám. U nás vyráběn a používán Nerakain proti vši dětské do roku 1984.

## benefity DDT



### Malárie

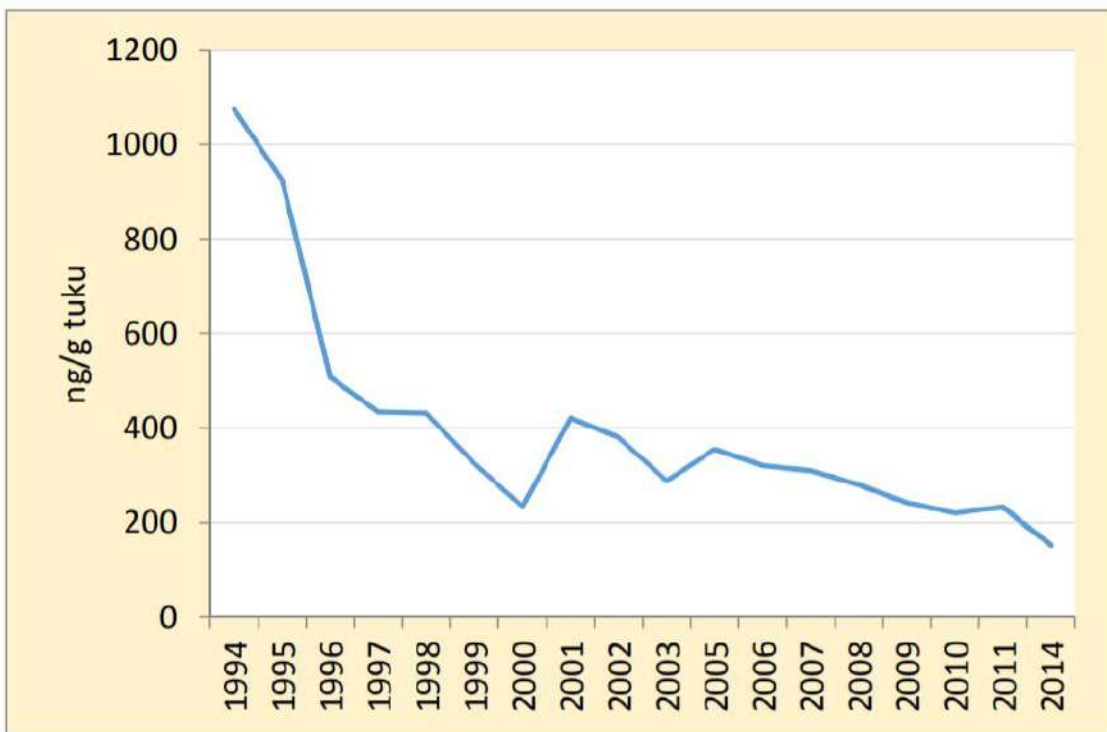
odhaduje se, že desítky milionů lidí zachráněny  
(v současnosti ročně zemře asi 1 milion)  
Indie, délka života 32 → 52 let (1948 vs 1970)  
*Mohlo DDT umožnit úplnou eradikaci malárie?*

### Malárie v JAR

protimalarický program opouští DDT (1966),  
během 3 let rozšíření komára *Anopheles fenestus*, vymýceného ve 40. letech  
→ vzrůst malárie → návrat k DDT (2000) kvůli finančním možnostem.

*Kdo si tedy může náhrady dovolit?*

## obsah pesticidů v mateřském mléce v ČR



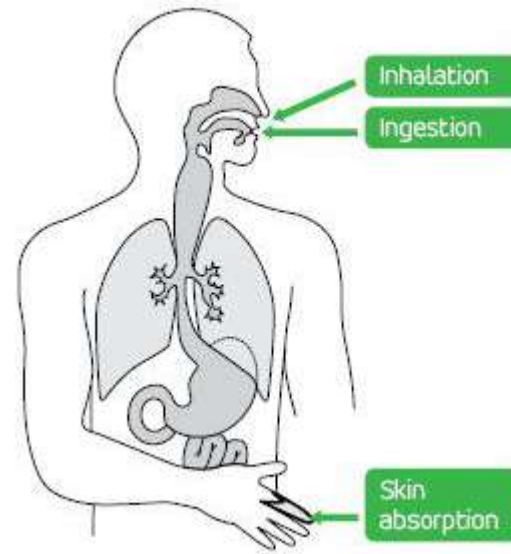
### Biomonitoring SZÚ

- obsah chlorovaných pesticidů vč. DDT v posledních 20 letech klesá
- obsah je nižší než zdravotní limity
- mateřské mléko je unikátní biologické médium
  - nebyly dokumentovány nepříznivé účinky mateřského mléka (ve spojitosti s kontaminanty)

### Klíčové sdělení

V mateřském mléku českých matek je prokazován významný dlouhodobý sestupný trend koncentrací DDT a dalších chlorovaných pesticidů používaných v 50. – 70. letech.

### 3. Vstup cizorodých látek do organismu





## Osud cizorodých látek v živém organismu

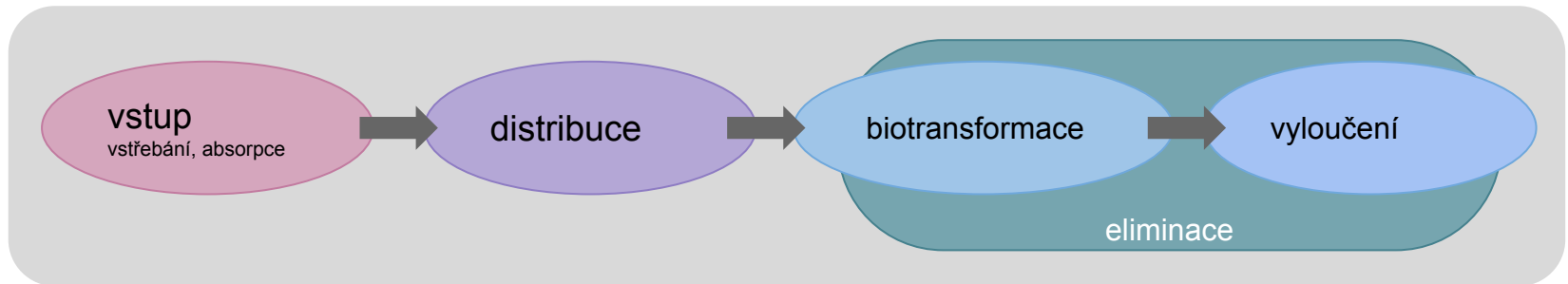
účinek začíná interakcí - vzájemným působením - třeba znát obě stránky vztahu

### důležité pojmy

hydrofilita/lipofilita

oxidačně redukční reakce

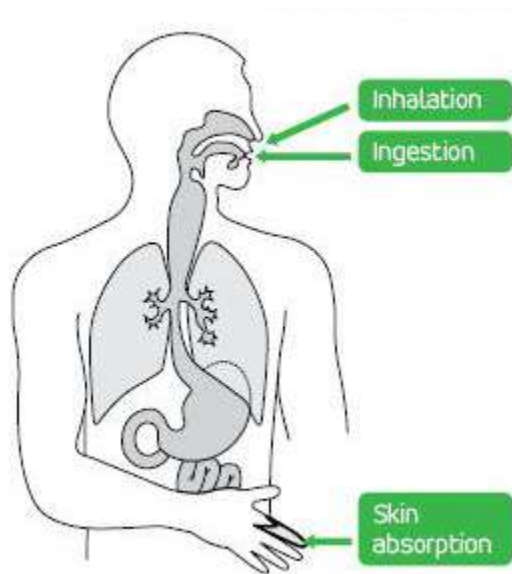
stabilita v roztoku



## Vstup cizorodých látek do organismu

nutný předpoklad: **vstřebání látky**, absorpce do oběhového systému (krve/lymfy)  
výjimka: lokální působení

Brána vstupu (cesta vstupu) a s ní spojené biologické bariéry zásadně ovlivňuje absorpci - míru vstřebání.

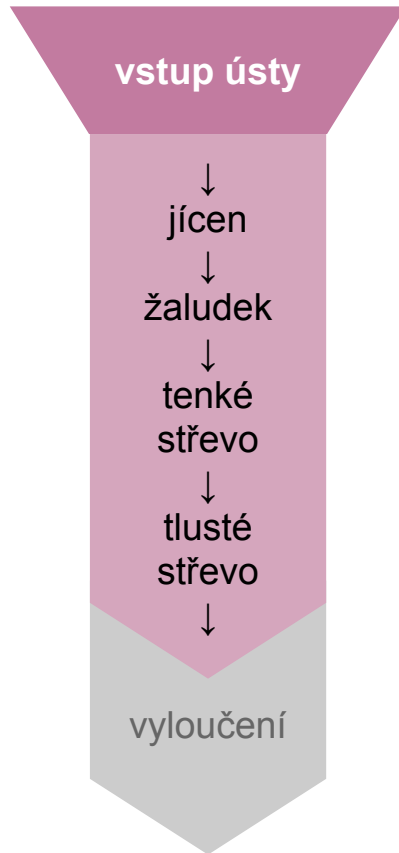


Toxikologicky nejvýznamnější cesty vstupu:

- požitím (perorálně)
- vdechnutím (inhalace)
- přes kůži (perkutánně)
- do žíly (intravenosně)
- další možnosti (farmakologické): do svalu, dutiny břišní, pod kůži, do kůže, ..

*Každá cesta vstupu má charakteristické vlastnosti, které ovlivňují působení látky (nástup a míra účinku, dobu působení).*

Neúmyslná otrava: rizikové především méně nápadné cesty (inhalace, kůže).



## a/ Vstup požitím

### **LIPOFILITA**

schopnost látky rozpouštět se v tucích  
zásadní parametr pro vstřebání

tuky samy jsou nepolární ⇒ méně je látka polární = více lipofilní

lipofilní látky: schopnost prostupovat buněčnými membránami  
(membrány jsou také lipofilní)

pokud látka setrvává v zažívacím traktu → lokální účinek  
(zvracení, výplach v určitých situacích)

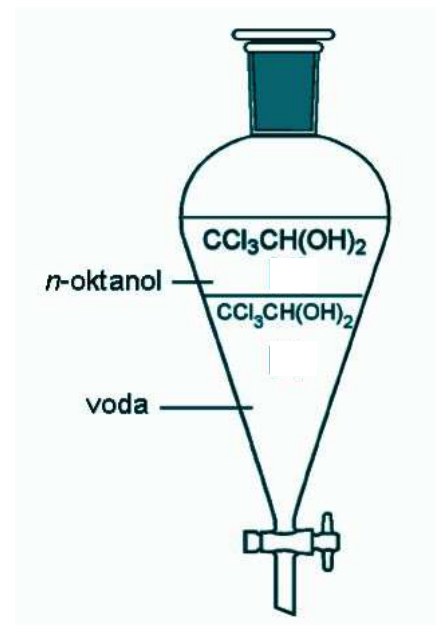
### ***vstřebání dle lipofility***

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

# LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



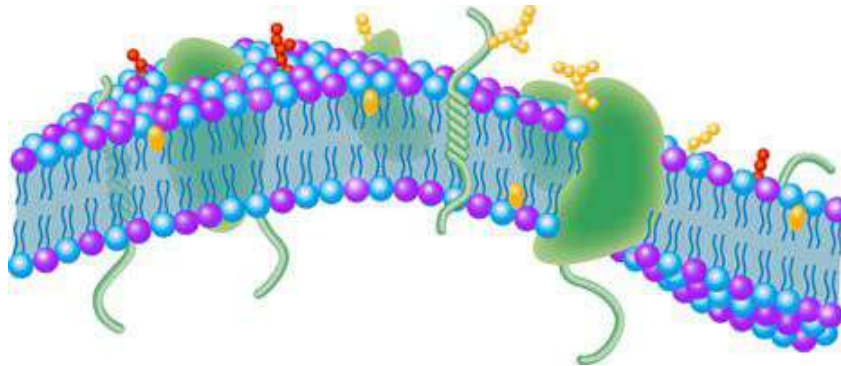
schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

# LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$

sloučenina	log <i>P</i>
glycin	-3,21
EDTA	-1,93
sarin	-0,45
acetylsalicylová kys.	-1,02
benzoová kys.	1,88
DDT	6,76



membrána tekutá - relativní ochrana x výměna látek

fluidita závislá na složení membrány:

w-3 MK

příznivý vliv

cholesterol

zhoršuje fluiditu

-přítomný vždy

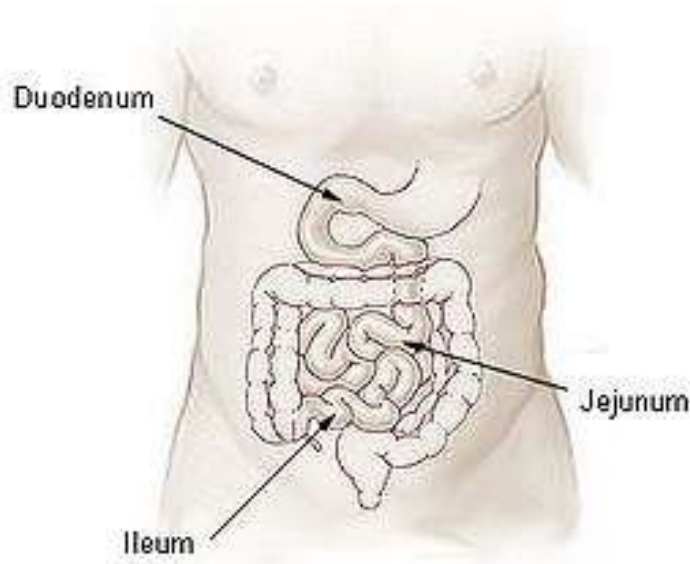
-roznášen jako HDL, LDL



## a/ Vstup požitím

**vstřebání** je možné už v dutině ústní (nikotin), avšak hlavní podíl tenké střevo

tenké střevo - nejdůležitější místo absorpce



- *duodenum (dvanáctník)*
  - *jejunum (lačník)*
  - *ileum (kyčelník)*
- } Největší míra vstřebání, prokrvená stěna s velkým povrchem. Zde vstřebán hlavní podíl živin i cizorodých látek.

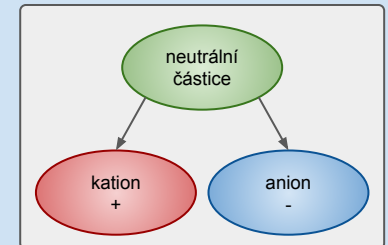
### IONIZACE

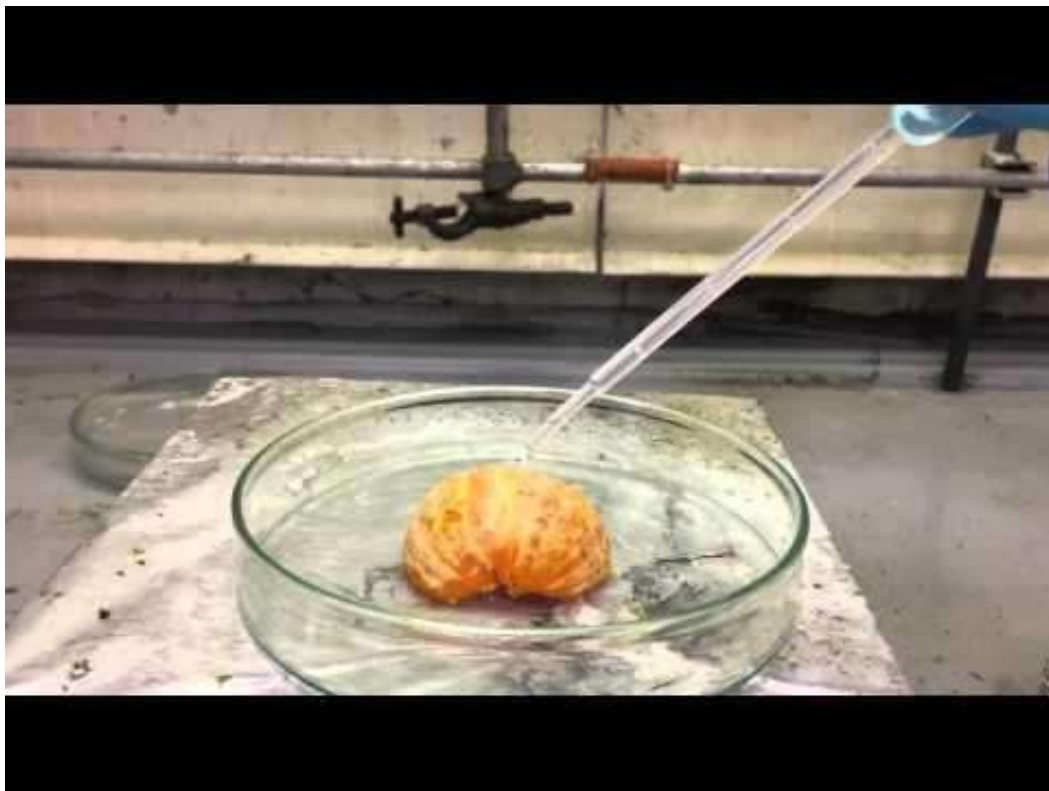
Pokud látka obsahuje ionizovatelnou skupinu, **ionizovaná forma je polárnější** ⇒ méně lipofilní

⇒ vstřebání je silně ovlivněno ionizací.

Ionizované látky nemohou procházet membránami.

Zastoupení ion/neion formy ovlivňuje pH okolí.





(a to samé s jablkem)

ukázka **velmi silné kyseliny**

„superkyseliny“

= kyseliny s větší kyselostí než  $\text{H}_2\text{SO}_4$

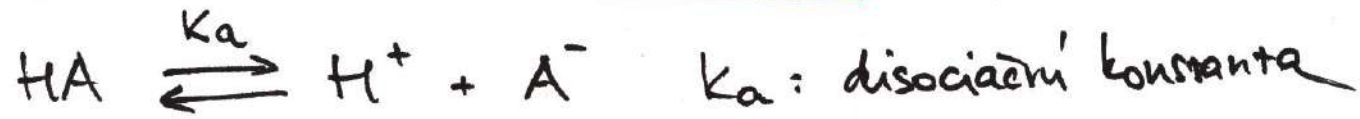
příklad:

kys. chlorosírová ( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ )

pKa cca -6

podobně jako kyselina sírová silně  
dehydratuje, po jejím působení  
zůstává uhlík ve formě černého grafitu

## Disociace kyseliny HA



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

[ ] : koncentrace

$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

slabé kys.  $\text{p}K_a > 10$   
silné kys.  $\text{p}K_a < 2$

Pr. kyselina octová

$$K_a = 1,75 \cdot 10^{-5} = 0,0000175$$

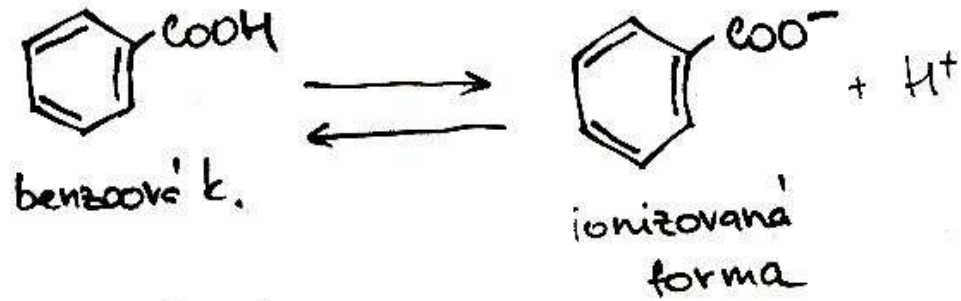
$$pK_a = -\log 0,0000175 = \underline{\underline{4,76}}$$

Pr. 2. kys. benzoová

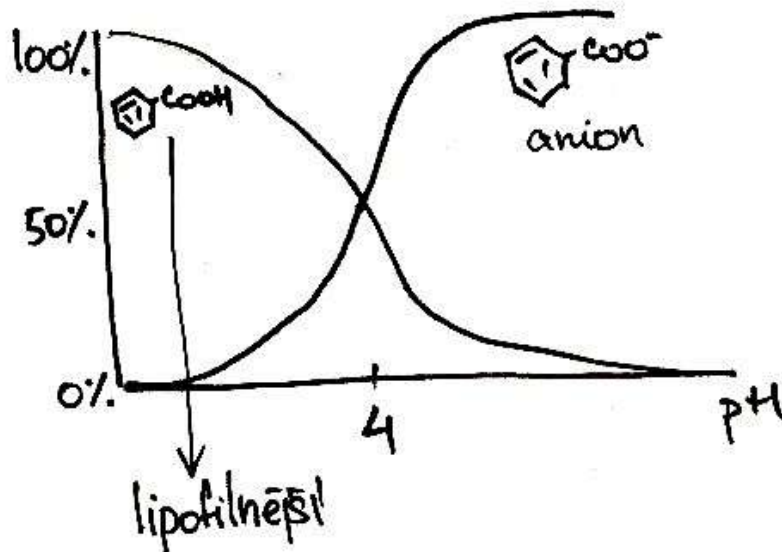
$$pK_a = 4$$

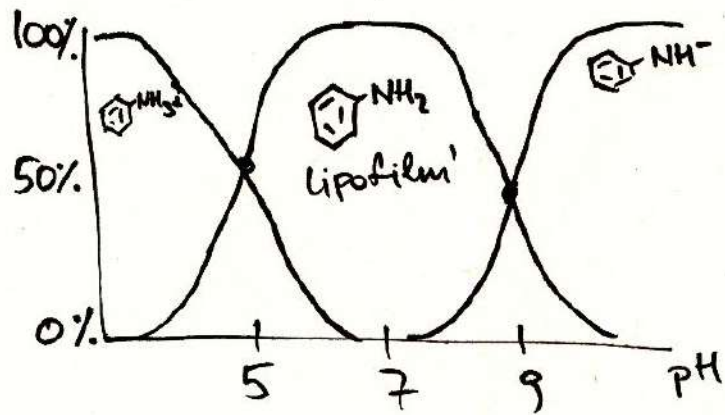
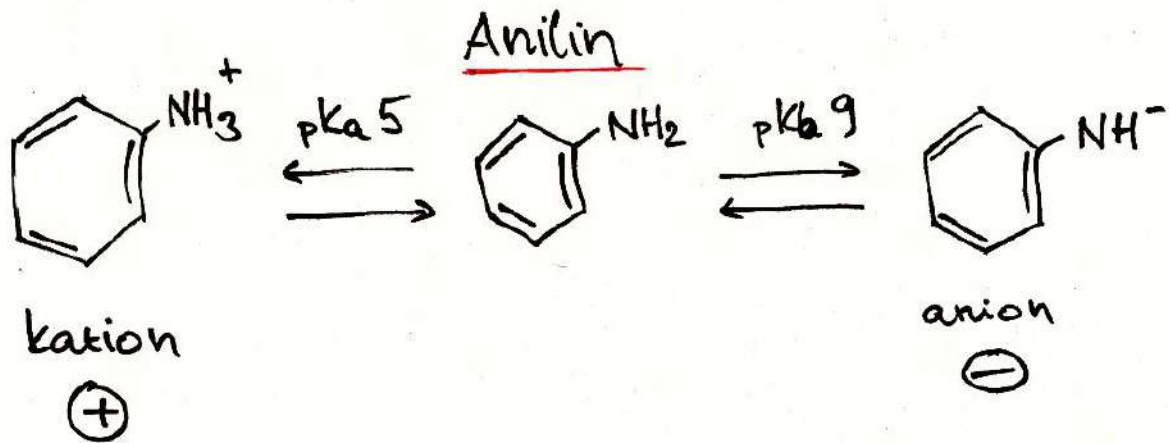
$\Rightarrow$  silnější než octová

$\Rightarrow$  v 0 0 pH=4 je disociována  $\approx$  50%

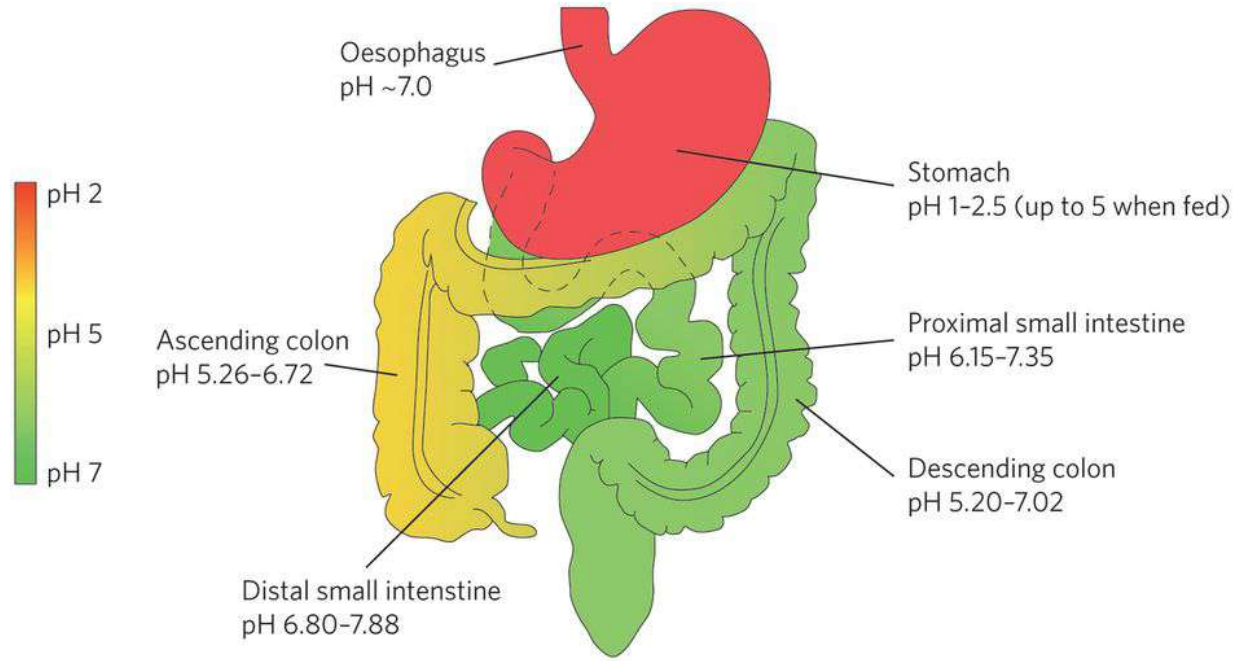


při pH < 4  
 nemá náboj  
 $\Rightarrow$  je lipofilnější









*Hodnota pH se pohybuje v žaludku mezi 1,2–5, v tenkém střevě se postupně zvyšuje až k hodnotě 7,5 a v tlustém střevě nabývá hodnot 5,5–8,0. Nižší pH se objevuje na počátku kolonu a je způsobeno vznikem kyselých fermentačních produktů symbiotických bakterií.*

Slabá kyselina se vstřebává v žaludku (neutrální forma). V tenkém střevě je vstřebávání vlivem pH ~ 7 omezeno. V nejkyselějších částech o pH ~ 6 bude vstřebávání mírně významnější.

a/  
Vstup požitím

**ionizace** - vliv na vstřebání

**obecně**











látky **kyselé** povahy lépe vstřebávají **v žaludku**

látky **zásadité** povahy lépe **v tenkém střevě**

**pozor**

silné kyseliny/zásady se neabsorbují,  
leptají membrány výstelkových buněk

→ lokální účinek

pH	benzoová kyselina	% neion.	anilin	% neion.
1		99.9		
2		99		0,1
3		90		1
4		50		10
5		10		50
6		1		90
7		0,1		99

a/

## Vstup požitím

**rozpuštnost** - vliv na vstřebání

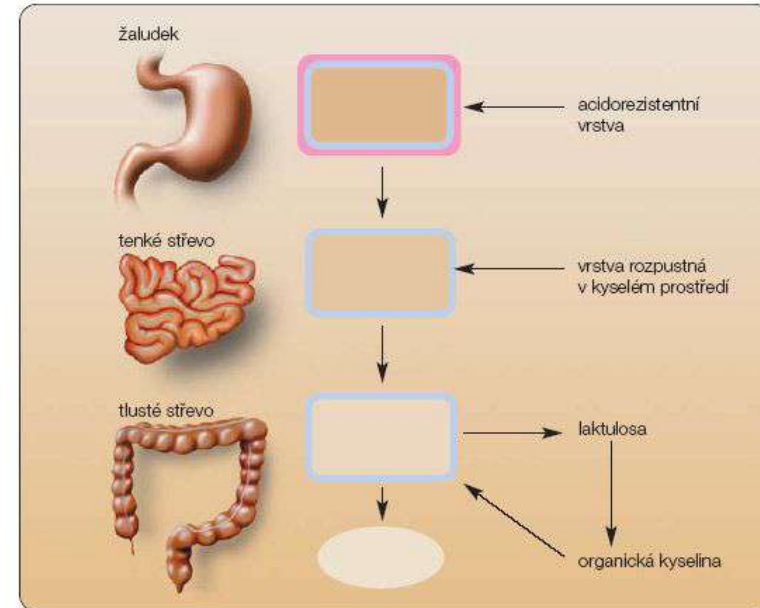
vstřebání probíhá **z roztoku**, vstřebávají se molekuly

léky na pevném nosiči → prodloužené působení

postupné rozpouštění → hladina v krvi dlouho udržována i u rychle vstřebatelných látek  
rychlost určující krok = rozpouštění

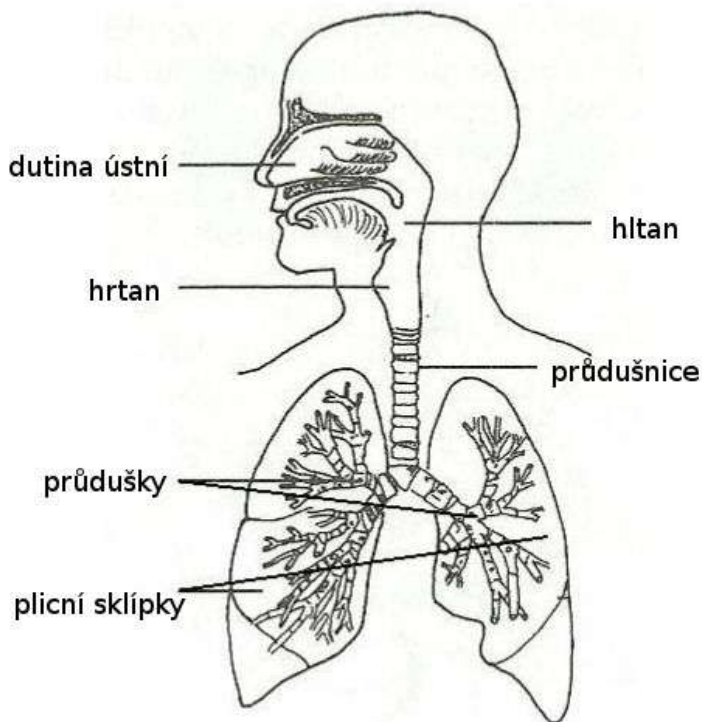
## charakterizace vstupu ústy:

velká kapacita, avšak často jen částečná absorpce



Obr. 5 Systém CODES (Colon-specific Drug Delivery System) navržený pro uvolňování léčiva v kolonu.

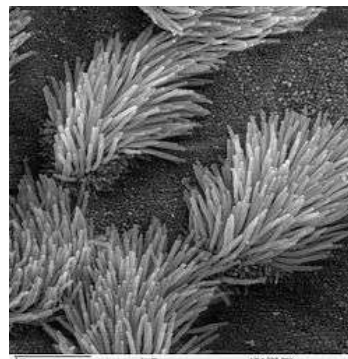
## b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)



vdechování plynů, par, aerosolů, prachových částic

### vstup přes nos

- hrtan
- průdušnice
- průdušky (průdušinky)
- plicní sklípků



### přirozená ochrana

dýchací cesty jsou potažené sliznicí, výstelkové buňky opatřené řasinkami  
→ pevné částice zachyceny a kmitáním odstraňovány  
→ hydrofilní látky se rozpouští ve sliznici  
→ lipofilní látky pronikají do buněk a kapilárami do krve (zejména ve sklípcích)

### inhalace = typický způsob otravy

- plyny (chlor, HCN, CO)
- těkavými látkami (sirouhlík, benzen)
- aerosoly (částice olova, nikl)



## b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)

srovnání kapacity vstupu s expozicí požitím

### Příklad

Koncentrace nasycených par ethanolu ve vzduchu je  $100 \text{ g/m}^3$  ( $19 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Kolik panáků dospělý člověk nadýchá za hodinu?

Dávka nadýchaného ethanolu je:

$$m_{\text{inh}} = R \times c_m \times V_{\text{min}} \times t$$

R     retence v plicích [%]

$c_m$      koncentrace ve vzduchu [g/l]

$V_{\text{min}}$      ventilace plic za minutu [l/min]

t     čas [min]

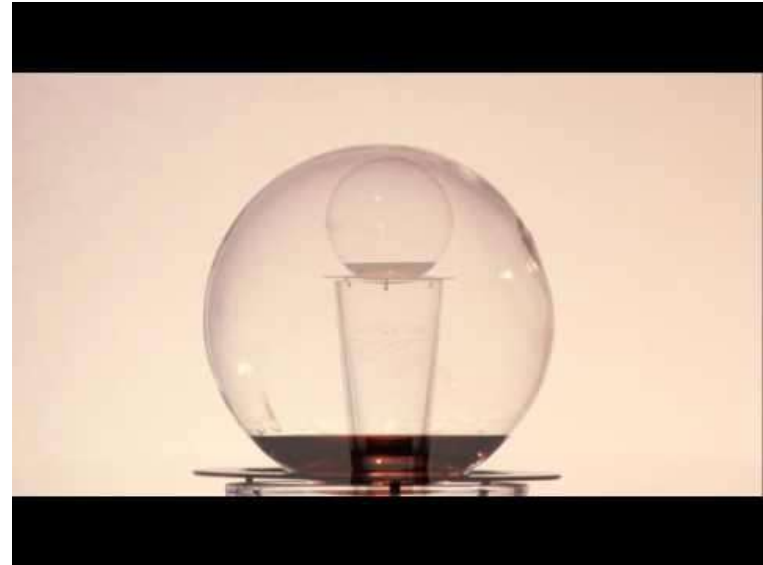
### výpočet

Průměrná ventilace plic dospělého člověka je  $20 \text{ l/min}$ ,  
retence alkoholu v plicích  $50 \%$ . Za hodinu tedy:

$$m_{\text{inh}} = 0,5 \times 0,1 \times 20 \times 60 = \mathbf{60 \text{ g}}$$

### výsledek

$60 \text{ g}$  ethanolu  $\sim 3$  panáky. Nelze však doporučit.





level 2: Vapshot



## b/ VSTUP VDECHOVÁNÍM (inhalací)

rozdílná **kapacita** inhalace × požití:  
kondenzovaná × plynná fáze

známé pravidlo:

1 mol plynu zabírá objem 22,4 litrů páry

(1 mol ethanolu = 46 gramů = 58 mililitrů)

⇒ **menší kapacita**

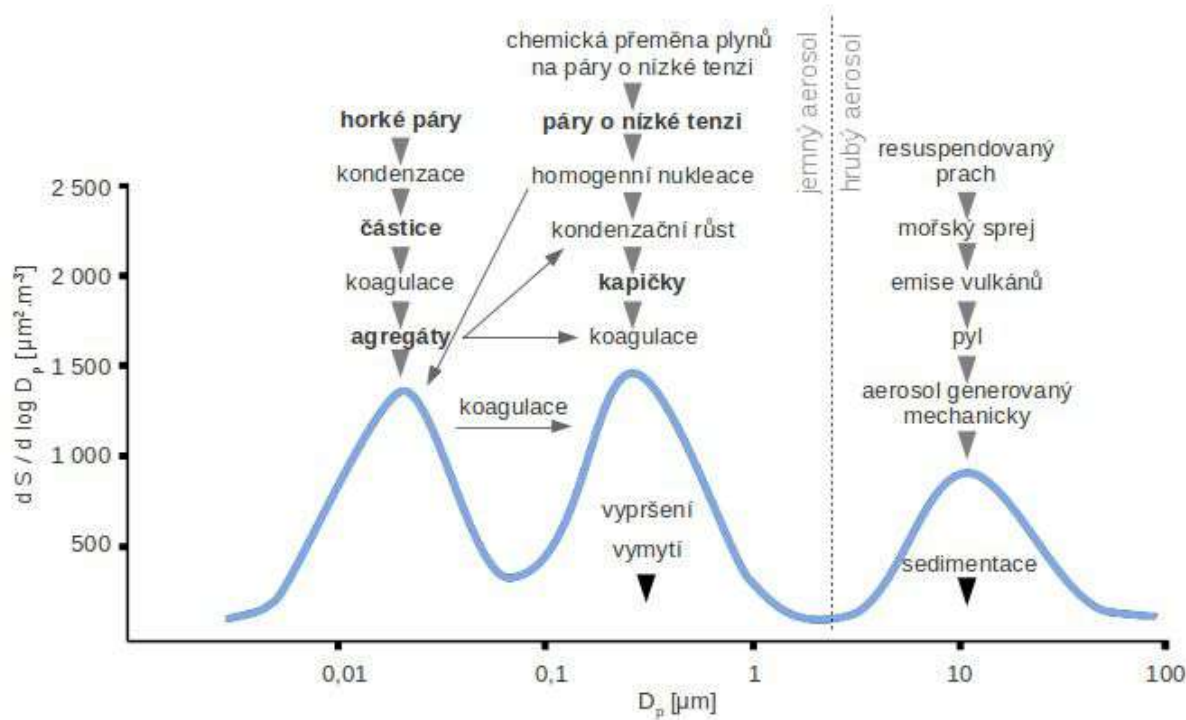
vstřebávání z plic rychlejší a účinnější, zákeřnější

⇒ jedna z nejnebezpečnějších cest vstupu do organismu

častá expozice po dlouhou dobu

→ chronické účinky (po latentní periodě)

# Polétavý prach

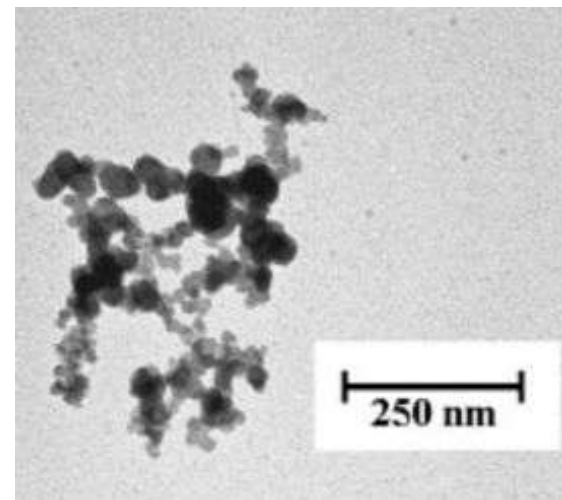
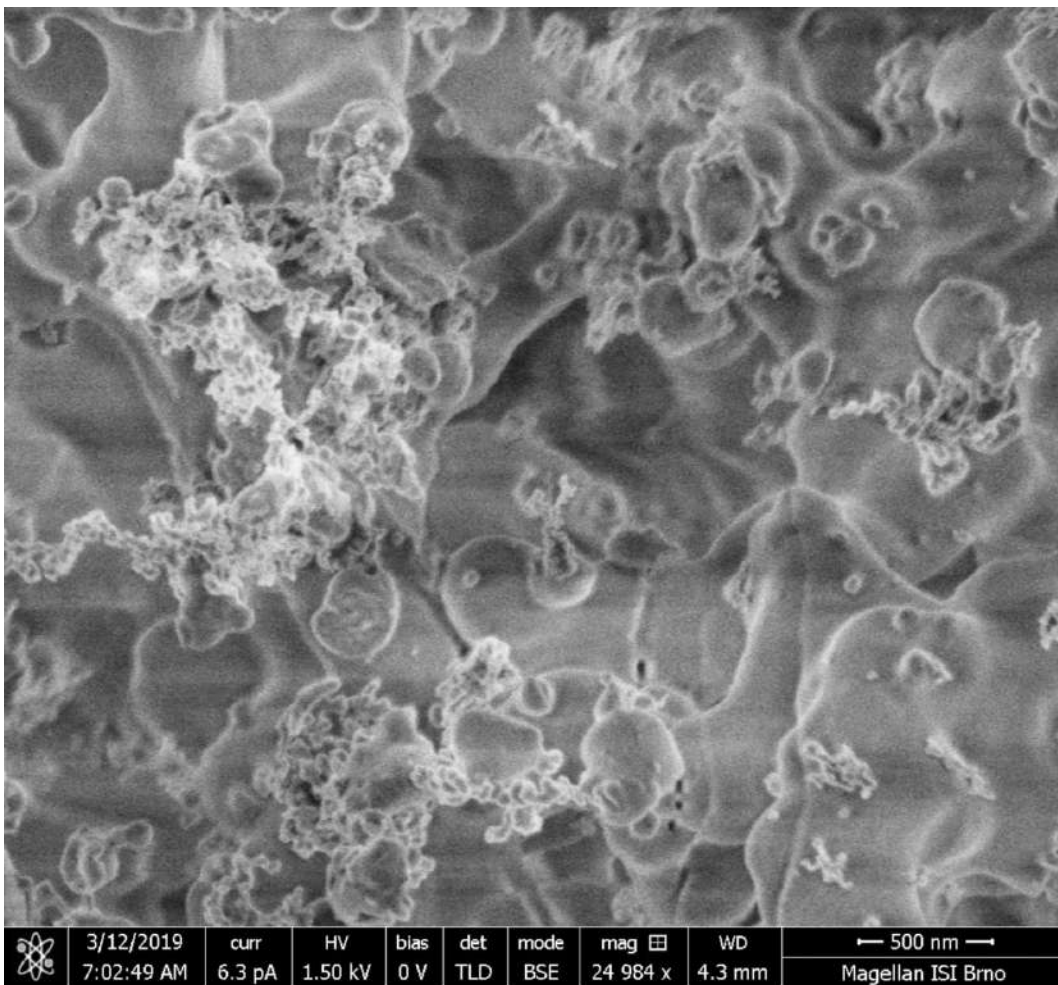


typické trimodální rozdělení polétavého prachu

Polétavý prach  
= nejdéle sledovaný polutant

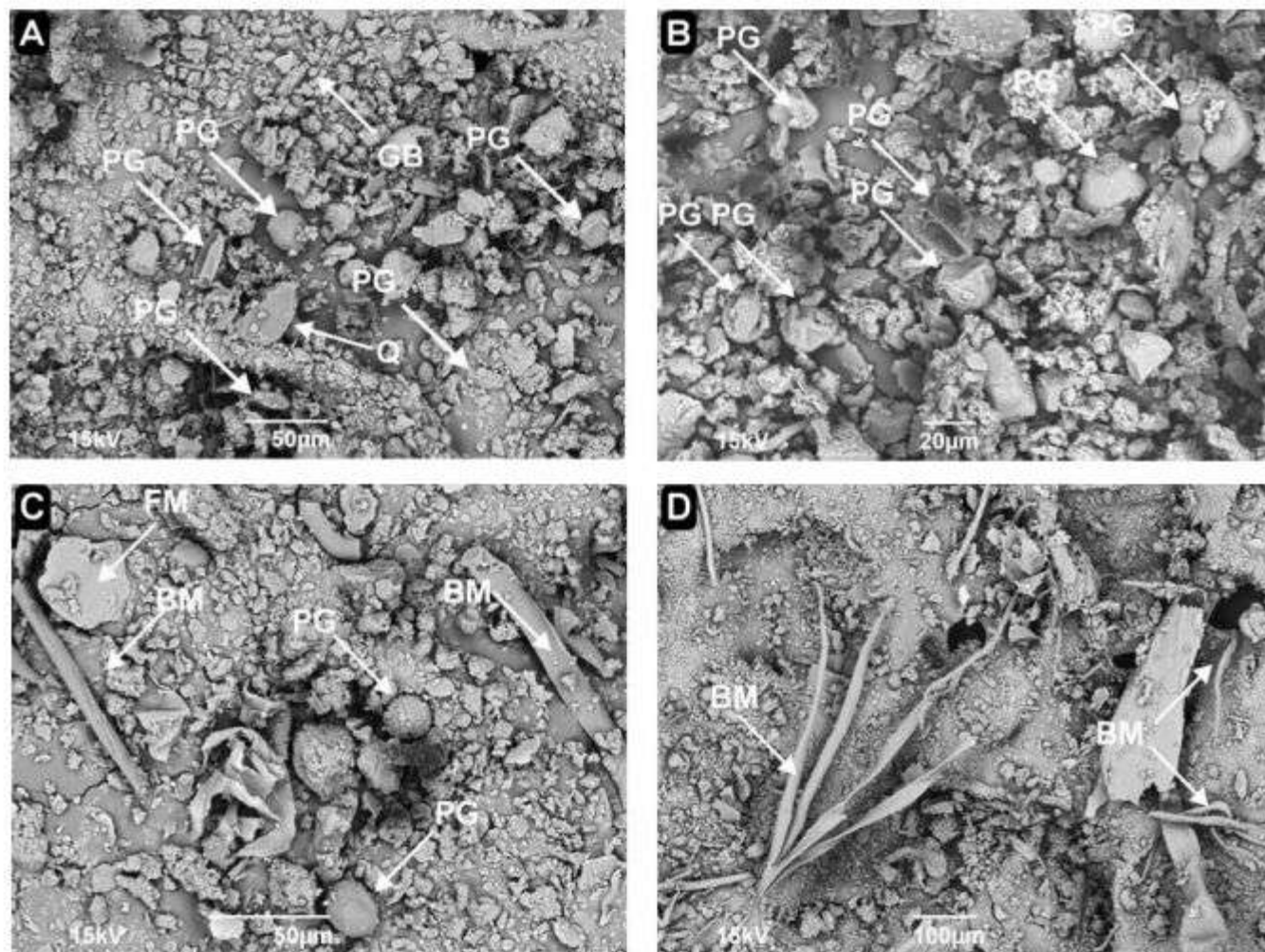
350 tis. předčasných úmrtí v Evropě  
ročně spojeno s expozicí prachu

- trimodální rozdělení částic
- nejhrubší mechanické č.
  - koagulační částice
  - kondenzační částice



Experimental determination of deposition of diesel exhaust particles in the human respiratory tract" [J. Aerosol Sci. 48 (2012) 18–33]

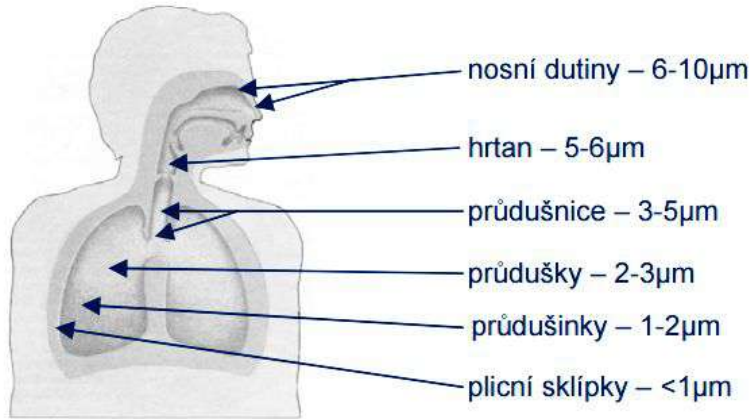
prach zachycený v knihově, snímek z elektronového mikroskopu



**Fig. 1.** SE (secondary electron) images of PKC 2010 sample fractions with the particle size: < 25 μm (A), < 63 μm (B), 63–119 (C), and 119–507 μm (D). PG: pollen grain; Q: quartz; GB: glass bead; FM: mica flake; BM: biological material.



## Polétavý prach



*Průnik jednotlivých velikostních frakcí prachu do dýchacích cest*

V ČR je určen limit pro znečištění ovzduší pevnými částicemi (polétavý prach). Denní imisní limit je 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Překročení tohoto limitu je tolerováno max. 35 dní v roce. Na některých místech ČR jako je Ostravsko je limit překračován i přes 100 dní v roce.

Zdravotní rizika se odvíjí od aerodynamického průměru částic.

**Částice  $\text{PM}_{10}$**  (*particulate matter*)  
aerodynamický průměr <10  $\mu\text{m}$   
pronikají do dolních cest dýchacích

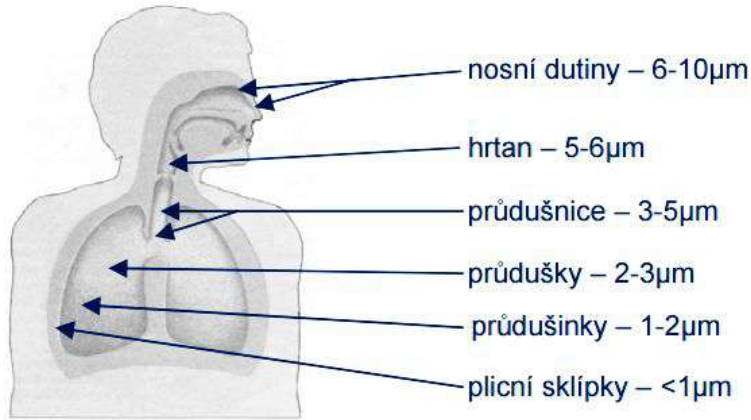
**$\text{PM}_{2.5}$**   
usazování v průduškách

**$\text{PM}_1$**   
pronikají do plicních sklípků

+adsorbované další látky



# Polétavý prach



*Průnik jednotlivých velikostních frakcí prachu do dýchacích cest*

## Zdravotní aspekty

### samočistící funkce plic

5+  $\mu\text{m}$  zachytává řasinkový epitel, následné vykašlání/spolknutí  
2.5-  $\mu\text{m}$  odstraněny pomocí makrofágů  
postupné zanášení plic

### krátkodobá expozice

- zánětlivá onemocnění
- zvýšená úmrtnost

### chronická expozice

- snížení plicních funkcí
- snížená délka dožití
- chronické obstrukční onemocnění plic

## Polétavý prach

hlavní zdroje polétavého prachu



přírodní zdroje  
(erupce, požáry, bouře)



automobily  
(zejména diesely)

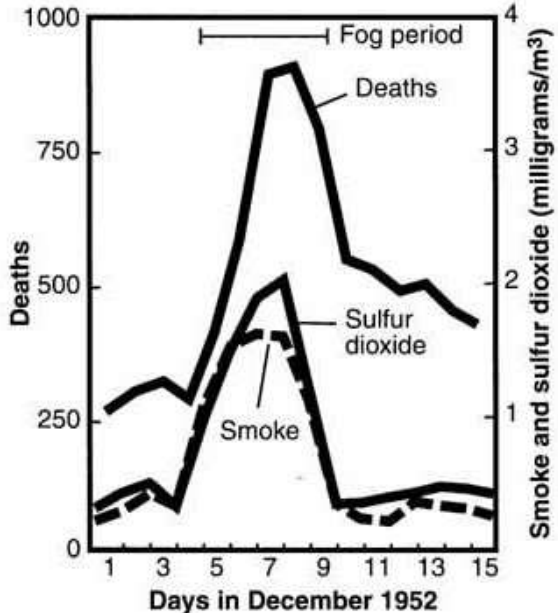


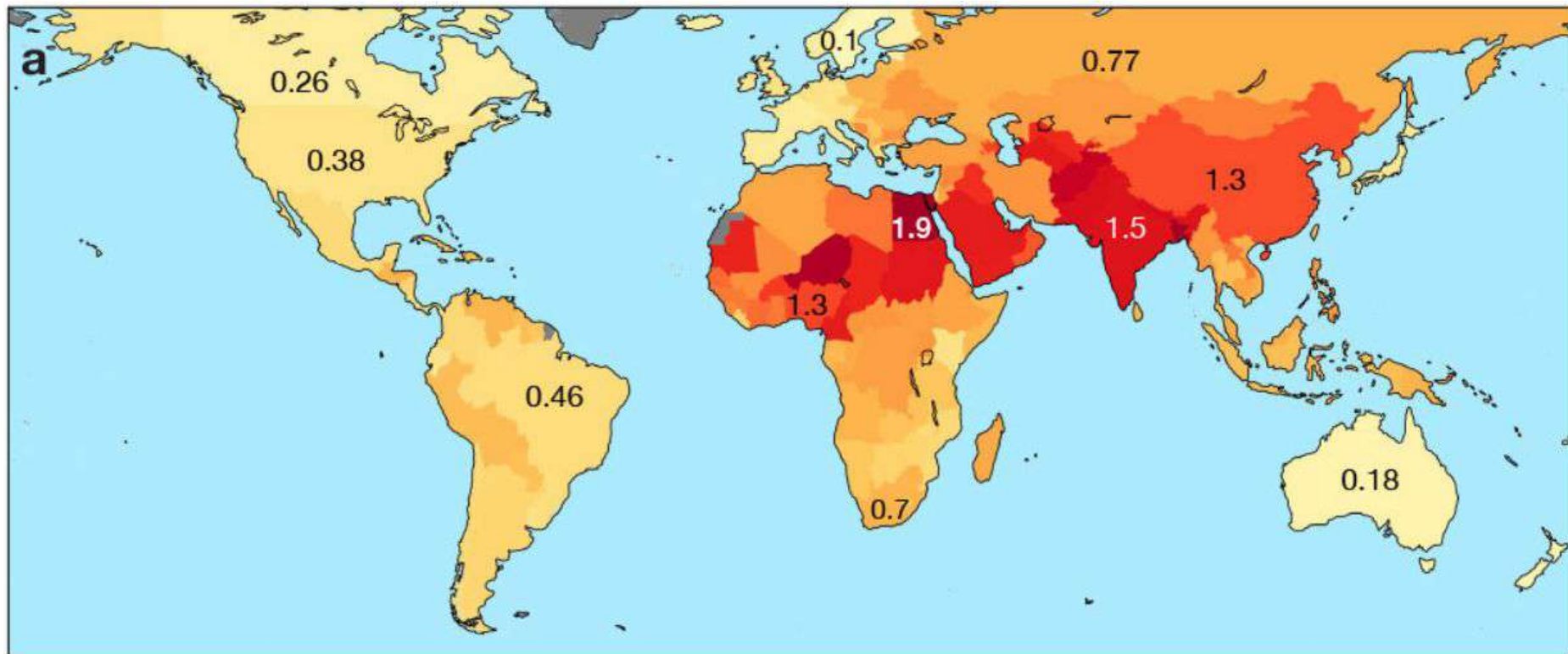
průmysl, zemědělství



vaření v domácnostech,  
kouření

londýnský smog (1952)





Jak znečištění ovzduší částicemi **PM<sub>2.5</sub>** **zkracuje střední délku života** ve světě

Apte, J. S., Brauer, M., Cohen, A. J., Ezzati, M., & Pope III, C. A. (2018). Ambient PM<sub>2.5</sub> Reduces Global and Regional Life Expectancy. *Environmental Science & Technology Letters*.

## Polétavý prach

**možnosti ochrany zdraví** poměrně omezené  
zvláště citlivé skupiny: děti, starší osoby, ale i oslabení lidé

### doporučení v období zvýšené prašnosti

- **omezení pobytu** mezi 6-10 a 16-20 hodinou
- **omezit aerobní fyzické aktivity** ve venkovním prostředí

### prevence souvisejících onemocnění

- **posilování imunity** (stopové prvky, vitaminy A, C, E)  
antioxidačně působící vitaminy zabraňují tvorbě volných radikálů, denní dávka C až 500 mg
- **pitný režim** (2-3 litry tekutin) - správná funkce mukociliární pumpy (odstraňuje prach z dýchacích cest)



## **prach z otěru z pneumatik**

ve městech významná složka prachu  
otěr pneumatik, prach z vozovek, brzdové obložení

## **prach z pneumatik**

během životnosti pneumatiky ztráta na hmotnosti 1,5 kg  
tzn. 1 km ~ 0,1 gramu (kamion 1,4 gramu)

složení pneumatik: kaučuk, pryž, 1 % zinek, (+As, Al, Cd)

## **brzdové destičky**

10-80 mg/km, téměř všechno jako PM<sub>10</sub>

složení destiček: pryskyřice, keramika, kovy (Cr, Cu)

navíc: otěr silnice (až 1 g/km)





## c/ vstup kůží

kůže tvoří poměrně účinnou bariéru  
umožňuje **omezený vstup látek** i jejich výměnu  
největší orgán: 2 m<sup>2</sup>, 20 kg

### tři hlavní vrstvy kůže

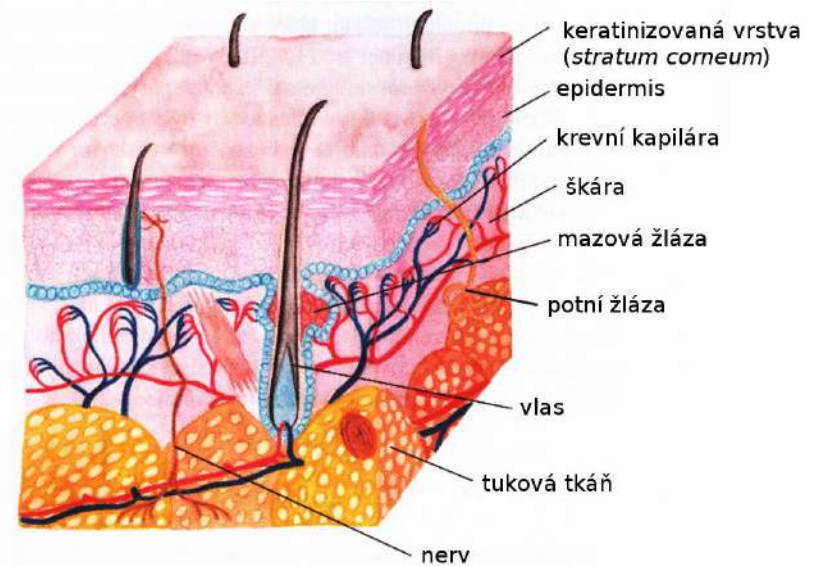
- pokožka *epidermis*
- vlastní kůže *dermis*
- podkoží *hypodermis*

na povrchu **zrohovatělá vrstva odumřelých buněk**  
= kyselý ochranný film, neúčinnější bariéra

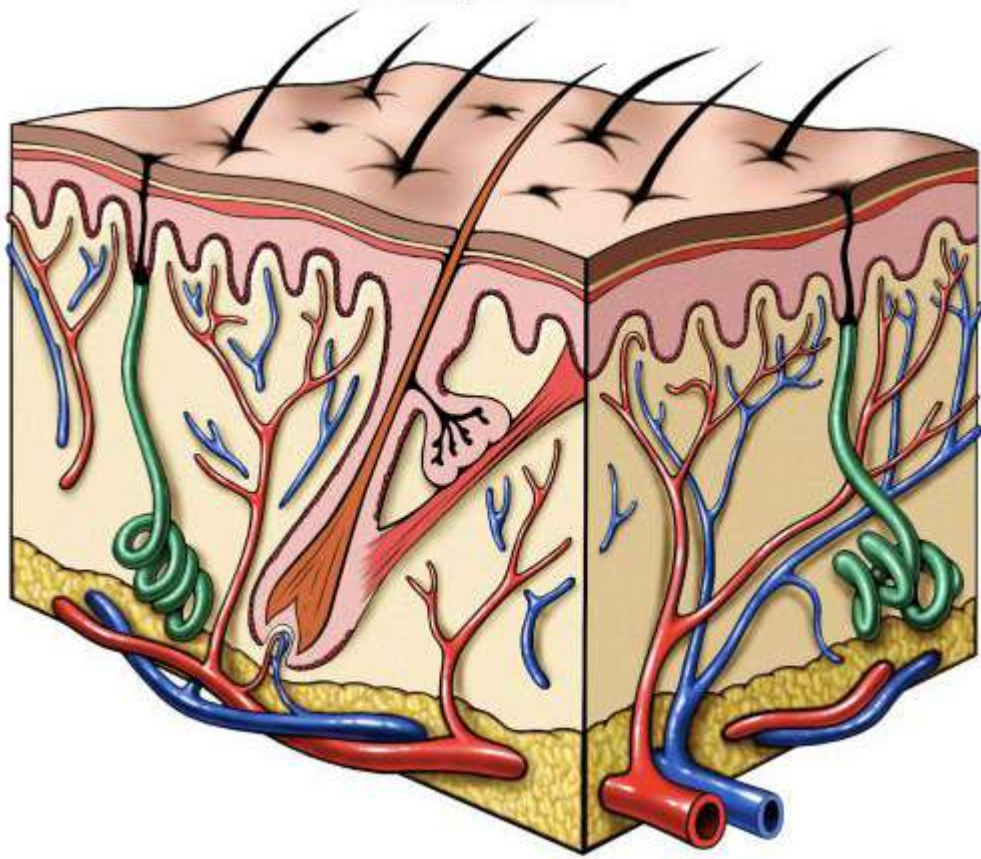
mezi buňkami *epidermis* cirkuluje tkáňový mok

hlouběji **škára**: vazivová vlákna a buňky  
+nervová zakončení, potní a mazové žlázy

plynule podkoží - tuková tkáň, cévy - žádný další obranný mechanismus



*schématický průřez lidskou kůží*



## c/ vstup kůží

obranné mechanismy kůže

**zrohovatělá vrstva** - nejdůležitější z hlediska průniku cizích látek

- **intercelulární cesta** (mezi těmito buňkami, většinou)
- **intracelulární cesta** (skrz zrohovatělé buňky)

prostupují zejména nepolární, lipofilní látky

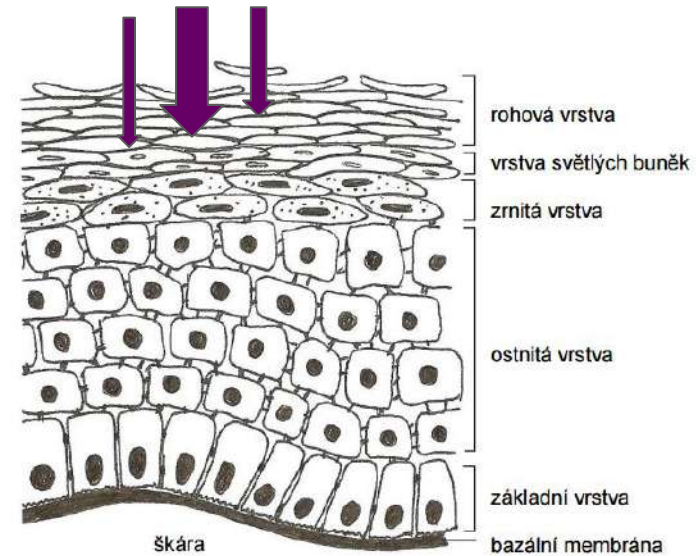
**povrch nekompaktní**

vývody žláz, 0,1-1 % povrchu

prostup hydrofilních látek (potní žlázy, vlasové folikuly)

i lipofilních (mazové)

hlubší epidermální vrstvy hydrofilnější (bariéra spíš při poranění)  
cizorodé látky difundují z tkáňového moku do cév - systémový ú.

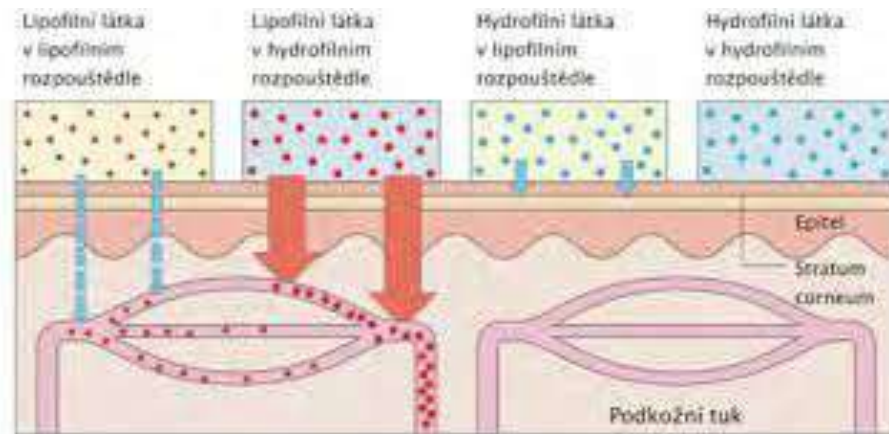
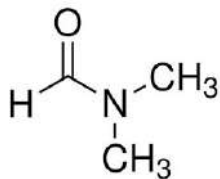
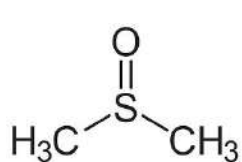


## c/ vstup kůží

### pomalá cesta vstupu

prostupnost může být zvýšena organickými rozpouštědly

- dimethylsulfoxid, dimethylformamid  
využití jako transportní médium léčiv



### Perkutánní toxicita **obecně**

- vždy **nižší toxicita** než při podání do krevního oběhu,
- **pomalejší průběh** intoxikace

### příklady percutánních jedů:

toluen, xylen, methanol - případ: v holínkách dělníka → otrava.

# 4

## Distribuce látek v těle

## Distribuce látek v těle

### Transport přes buněčné membrány

po vstupu do oběhového systému → **roznos krví** nebo **lymfou** (mízou) → cílové struktury  
látka musí proniknout buněčnou membránou

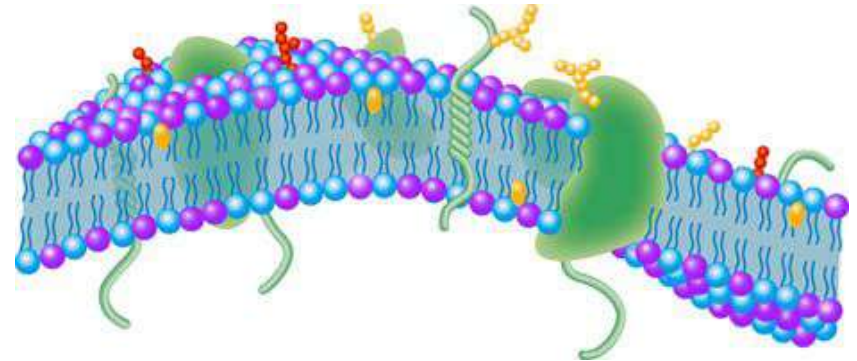
#### buněčné membrány

**dvojrstvy** ohraničené nabitými částicemi  
**fosfolipidy** (fosfatidylcholin, fosfatidylserin)  
dovnitř směřují dlouhé lipofilní řetězce

membrána umožňuje výměnu látek s okolím  
membránové proteiny - transport iontů, biokatalýza...

**pasivní transport** lipofilních látek difúzí  
podle koncentračního gradientu (*lipofilní látky*)

**aktivní transport** pomocí proteinové pumpy (pouze živé organismy)  
proti gradientu za spotřeby ATP.

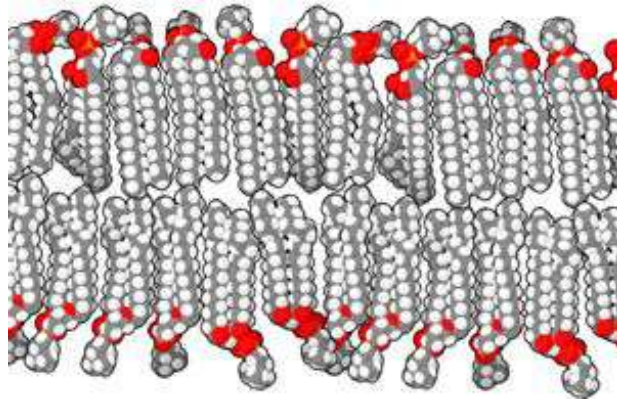


dvouvrstvá membrána s receptorovými strukturami a membránovými proteiny



## Distribuce látek v těle

### Buněčná membrána a její fluidita

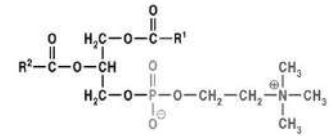


membrána není tuhá, ale tekutá (**fluidní**)

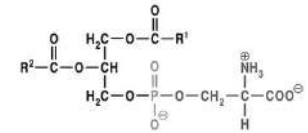
relativní ochrana **x** výměna látek

**fluidita** závislá na složení membrány

- podíl ne/nasycených mk
- **w-3** MK vykazují příznivý vliv
- **cholesterol** zhoršuje fluiditu  
(je přítomný vždy, krev je roznášen jako **HDL** a **LDL**)



fosfatidylcholin



fosfatidylserin

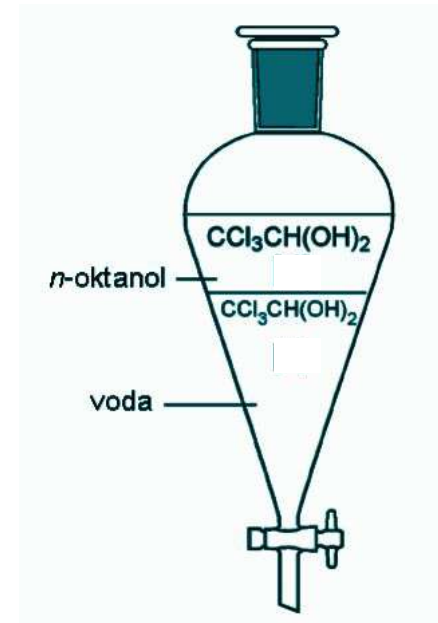
Distribuce látek v těle  
Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

# L I P O F I L I T A

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



## Distribuce látek v těle Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

Rozdělovací koeficient  $K_{ow}$  (někdy také  $P_{ov}$  od partition coefficient), vyjádřený jako záporný logaritmus, tzn. mluvíme o řádových rozdílech!

# LIPOFILITA

rozdělovací koeficient oktanol-voda

$$K_{ow} = \frac{C_{oktanol}}{C_{voda}}$$



sloučenina	log P
glycin	-3,21
EDTA	-1,93
sarin	-0,45
acetylsalicylová kys.	-1,02
benzoová kys.	1,88
DDT	6,76

## Distribuce látek v těle

### Transport přes buněčné membrány - pasivní transport

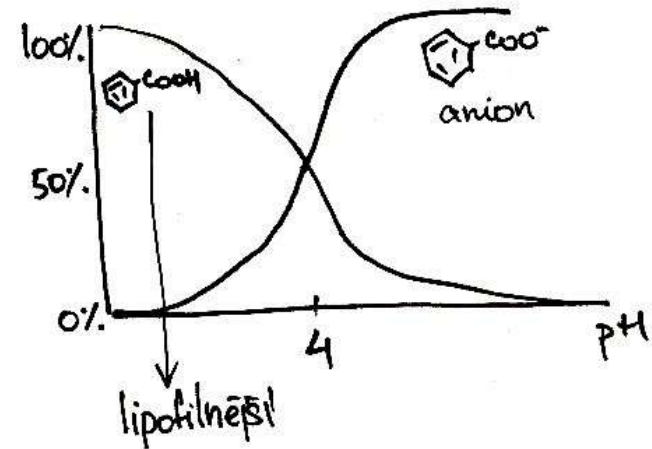
schopnost samostatně difundovat závisí na lipofilitě látky

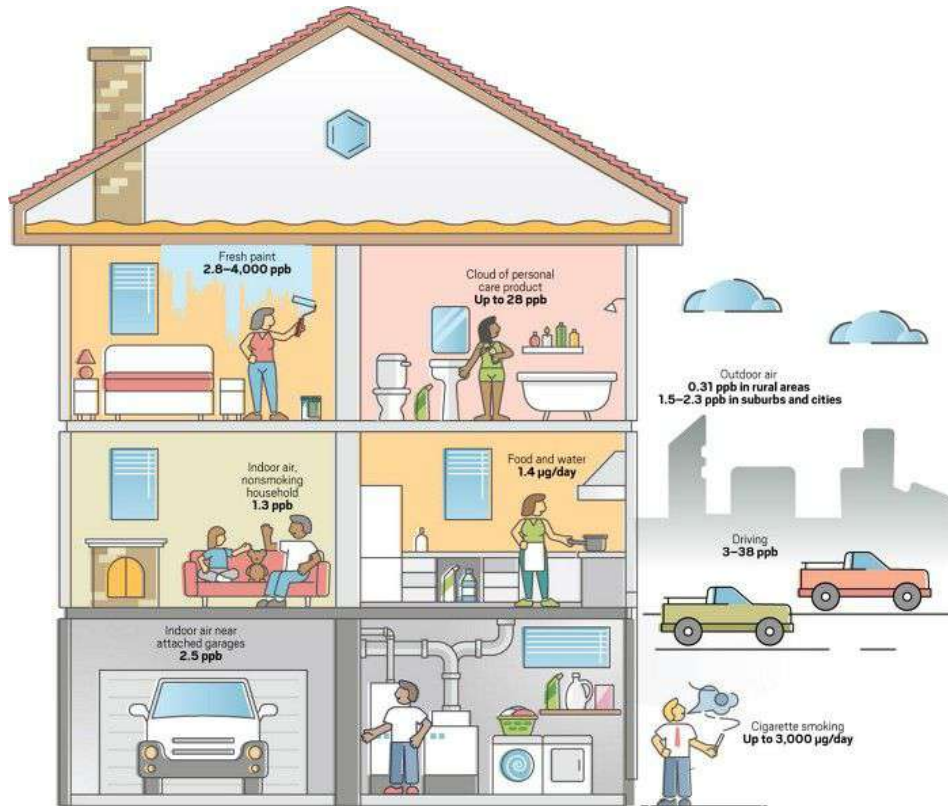
# LIPOFILITA

Existují i další rozdělovací koeficienty (krev-vzduch, voda-olej).

Rozdělovací koeficient je silně **závislý na pH** vodné fáze (ionizace)

Rozdělovací koeficient látek kyselé povahy při nižším pH stoupá, zatímco u zásad je ionizace při vyšším pH potlačena.





## Finding benzene everywhere we look

Questions pile up as scientists find the carcinogen in more and more consumer products

by *Craig Bettenhausen*

December 20, 2021 | A version of this story appeared in [Volume 100, Issue 1](#)

## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

ukládání látek v organismu nerovnoměrné

Ize sledovat např. látkou značenou izotopem  $^{14}\text{C}$   
(**autoradiografie**)

skenování v různé době po podání

→ obraz rozložení radioizotopové značky

Časté je ukládání v určitých „**depotních**“ orgánech  
látka se z nich uvolňuje i po skončení expozice



© Masamichi Kagaya

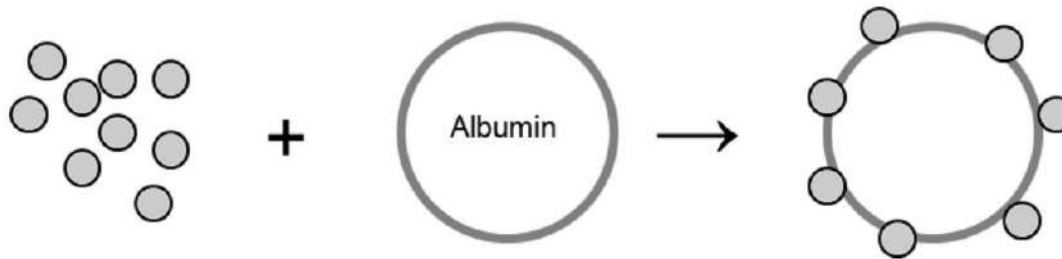
[ukázka autoradiogramu](#): Solon, Eric G., et al. "Interaction of ritonavir on tissue distribution of a [ $^{14}\text{C}$ ] L-valinamide, a potent human immunodeficiency virus-1 protease inhibitor, in rats using quantitative whole-body autoradiography." Drug metabolism and disposition 30.11 (2002): 1164-1169.



## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

### depot v krvi

první depot: mnohá xenobiotika se váží reverzibilně na proteiny (zejm. albumin)



ochrana organismu před akutním účinkem  
avšak: prodloužení doby působení látky

proteiny neprocházejí cévní stěnou a cizorodá látka zůstává v krvi,  
odkud se pozvolna uvolňuje – zpomalení eliminace

Dva významy:

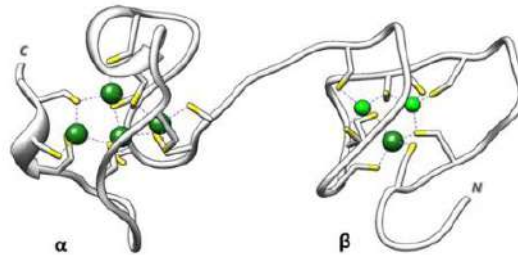
- pouze volné xenobiotikum vyvolává účinek
- volné xenobiotikum určuje rychlost eliminace

## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

### ukládání v ledvinách a játrech

vysoká schopnost zadrže cizorodých látek, obzvláště těžkých kovů  
vazba na proteiny **ligandin** (proteiny s vázaným glutathionem) a **methalothioneiny**

#### metalothioneiny



*metalothionein, na cystein bohaté domény α a β*

**indukované** ochranné proteiny

v orgánech savců  
(v rostlinách = fytochelatiny)

~60 AMK, ~20 Cys

až 7  $\text{Me}^{2+}$  iontů

komplexují kovy (detoxikace, uskladnění)  
i některé organické látky

V játrech dochází u většiny látek k biotransformaci, což vede u některých látek k detoxikaci, u jiných naopak k metabolické aktivaci (zesílení toxického účinku).

Biotransformační přeměně látek v játrech podlehne někdy až 90 % vstřebaného podílu ihned při prvním průchodu (*first pass effect*, “*efekt prvního průchodu*”).

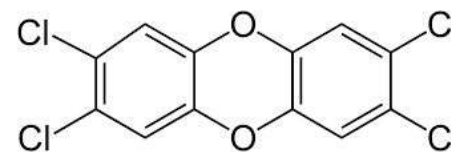
## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

### ukládání v tukové tkáni

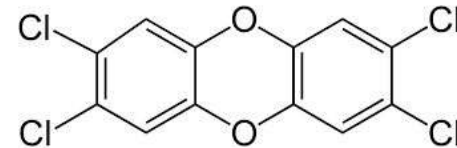
**lipofilní látky** se přes nízké koncentrace v prostředí i potravě **se mohou kumulovat v tukové tkáni**, dokud jejich koncentrace nedosáhne toxické úrovně

(např. perzistentní organické polutanty - POPs)

hromadění lipofilních látek (např. dioxinů) může být výrazné i při nízkých hladinách v životním prostředí



hromadění dioxinu [<sup>14</sup>C]TCDD v tukových tkáních (myš). Kůra nadledvin obsahuje vysoké množství tuku



TCDD: tetrachlorovaný dibenzodioxin

## Dioxiny

= souhrnné označení 210 látek ze skupiny polychlorovaných dibenzo-p-dioxinů (PCDDs) a dibenzofuranů (PCDFs).

Nemají žádný užitek, nikdy nebyly cíleně vyráběny.

Dříve vedlejší produkt při výrobě herbicidů (kontaminant Agent Orange během války ve Vietnamu - výroba i ve Spolaně Neratovice – kontaminace okolí).

Pro mizivou rozpustnost ve vodě se hromadí v tukových tkáních člověka.

LD<sub>50</sub> pro člověka zřejmě mezi  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a  $\text{mg}/\text{kg}$ .

Poločas exkrece je odhadován na 7 let,

## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

### ukládání v kostech

hydroxyapatit schopnost vázat těžké kovy  
(průmyslové využití při čištění vody)

při styku s tekutinami výměna iontů  
⇒ ionty ukládány do krystalické struktury hydroxyapatitu

ukládání: Pb, Sr, F



*krystalický hydroxyapatit  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$   
hlavní součást tzv. neústrojné části kostí.*

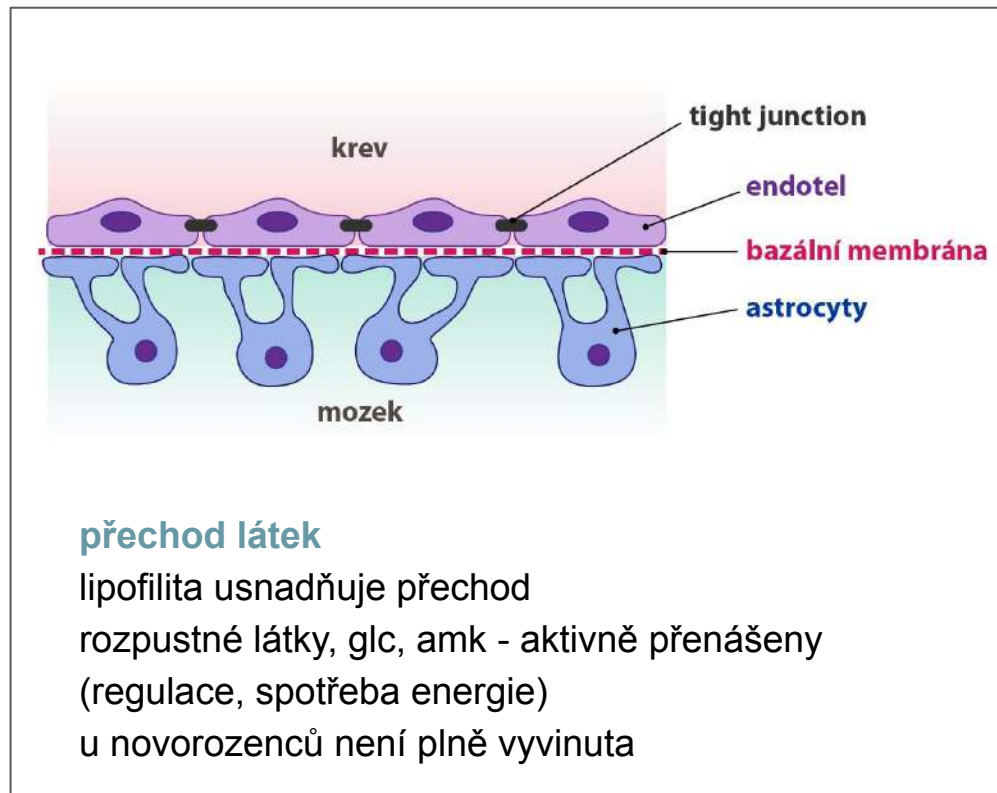


**Fig. 1:** X-ray images showing lead in bones of one of the lead poisoned children (Mo4).

## Distribuce látek v těle ukládání cizorodých látek (depot)

### Bariéra mezi krví a mozkem *hematoencefalická bariéra*

Chrání CNS před toxickými látkami  
těsně přiléhající výstelkové buňky kapilár  
+transportní proteiny (aktivně vracejí látky do krve)





## Biotransformace

= chemická přeměna látek v živém organismu

látky **málo polární, lipofilní → polárnější, hydrofilnější**

usnadnění vyloučení z organismu - detoxikace  
někdy ale naopak **metabolická aktivace** (zesílení toxických účinků)

Dvě fáze biotransformace

<b>I.fáze</b>	nesyntetická	oxidace, redukce, hydrolytické přeměny
<b>II.fáze</b>	syntetická	konjugace (slučovací reakce s polárními látkami)

biotransformační reakce většinou katalyzovány enzymy

(bez jejich působení neměřitelnou rychlostí; mimořádná katalytická účinnost díky vysoké uspořádanosti aktivovaného komplexu E-S)

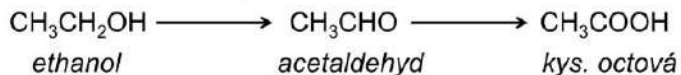
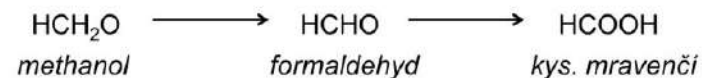
## Biotransformace

### typy reakcí I. fáze biotransformace

oxidace, hydrolýza esterů, oxidace olefinů, redukce, dealkylace, alkylace, ...

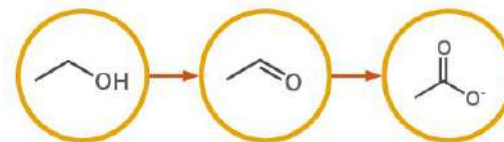
snaha o dosažení vyšší rozpustnosti, případně tvorba vazných míst pro konjugaci

příklad: odbourávání alkoholu



alkoholdehydrogenasa      acetaldehyddehydrogenasa

↑  
inhibice jako léčba otravy: fomepizol (4-methylpyrazol),  
obrovská afinita k alkoholdehydrogenase



*Metabolismus ethanolu se odehrává především v játrech - probíhá oxidace ethanolu na acetaldehyd za katalýzy alkoholdehydrogenasou. V matrix mitochondrie následně probíhá oxidace acetaldehydu na acetát za katalýzy aldehyddehydrogenasou. Nadbytek acetátu se přemění na acetyl-CoA pomocí acetát-CoA-ligázy. Acetyl-CoA je degradován v Krebsově cyklu, nebo využit k syntéze mastných kyselin a cholesterolu.*

## Biotransformace - biotransformační enzymy

biotransformační enzymy vykazují často nižší specifitu v porovnání s ostatními enzymy (reakce s různými substráty)

### typy reakcí I. fáze biotransformace

#### Cytochrom P450

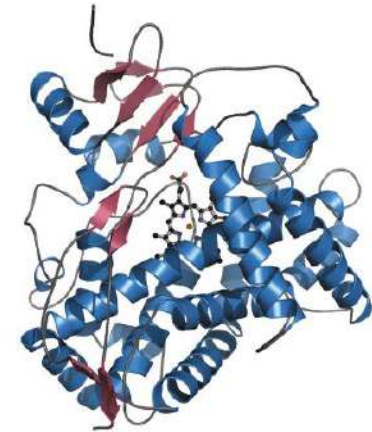
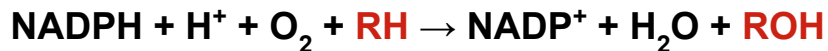
skupina asi 70 izoenzymů I. fáze biotransformace, **katalyzuje oxidaci** xenobiotik  
univerzálnější než klasické metabolické enzymy - reakce s novými látkami  
lokalizován v játrech, dřeni nadledvin  
hemově fázané  $\text{Fe}^{+II/+III}$

nejdůležitější biotransformační hemový enzym

**indukovatelnost** v řádu dní

(název = s CO absorbuje nejvíc při 450 nm)

oxidant cizorodých látek, obecná reakce:



## Biotransformace

typy reakcí **II. fáze** biotransformace

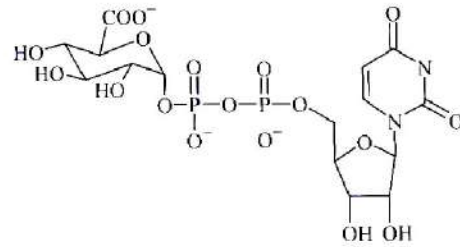
### slučovací (konjugační) reakce

- látka reaguje s hydrofilní endogenní látkou, která vystupuje jako kofaktor
- konjuguje se původní látka nebo produkt I. fáze
- jsou vyžadovány příslušné enzymy (transferázy) a konjugační činidla  
výjimkou jsou spontánní reakce s glutathionem
- vznikají **konjugáty**

#### konjugační činidla organismu:

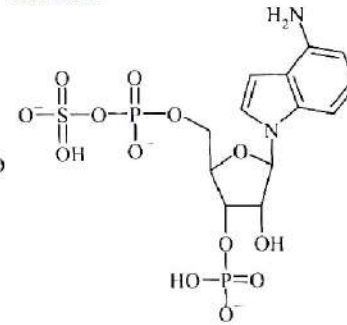
- 1) Kyselina glukuronová
- 2) Sulfát
- 3) Acetát
- 4) Cystein
- 5)  $-\text{CH}_3$
- 6) Glycin

glukuronidace



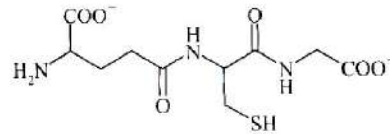
uridin-5'-difosfo- $\alpha$ -D-glukuronová kyselina  
(UDP-Glu)

sulfatace



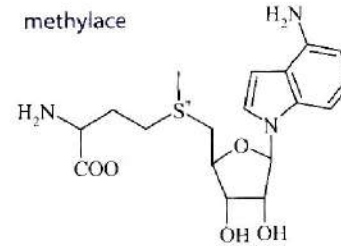
3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfát  
(PAPS)

konjugace s glutathionem



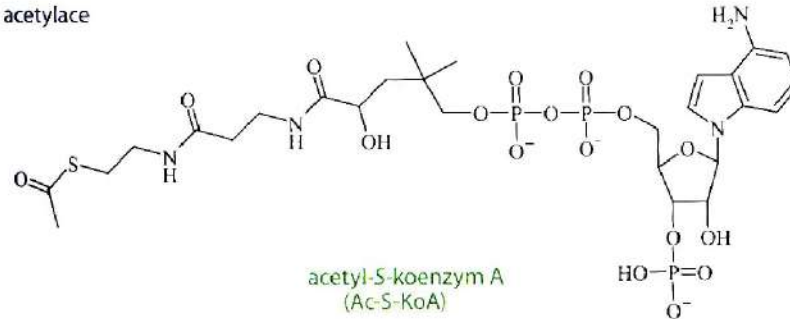
$\gamma$ -glutamyl-cysteinyl-glycin  
glutathion (GSH)

methylace



S-adenosylmethionin  
(SAM)

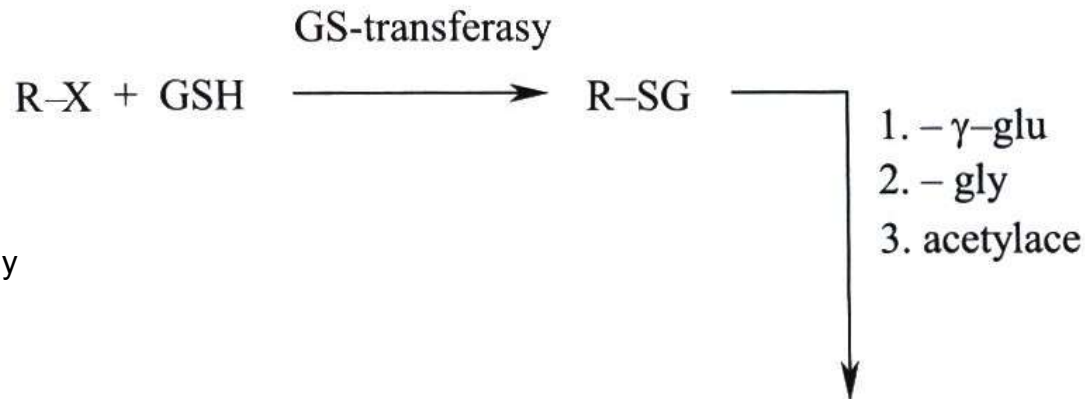
acetylce



acetyl-S-koenzym A  
(Ac-S-KoA)

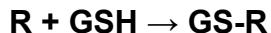
## Biotransformace

### typy reakcí II. fáze biotransformace - slučovací s glutathionem



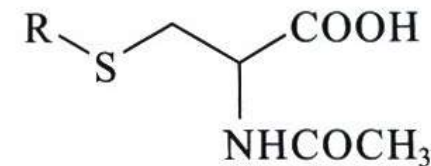
**Glutathion** ( $\gamma$ -Glu-Cys-Gly, GSH)

Tripeptid GSH vnáší cystein do molekuly  
katalýza: glutathion-S-transferázy



před vyloučením odstranění glutamátu a glycinu.  
Zbude konjugát N-acetylcystein-látka: alkylmerkapturová kyselina  
(vyloučení močí)

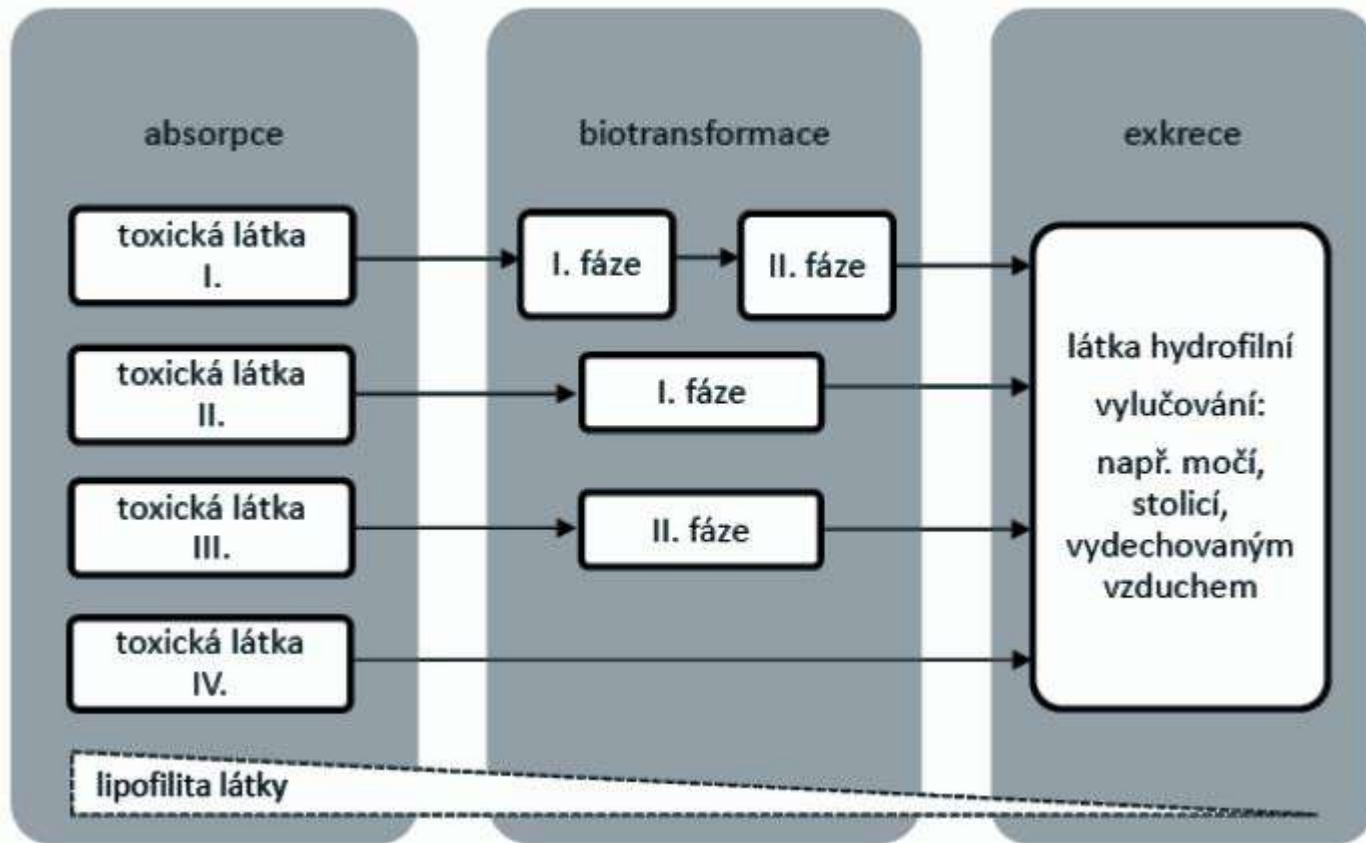
Konjugace významně **zvyšuje hydrofilní charakter xenobiotik**.  
Tím se zhoršuje jejich prostupnost membránami a **usnadňuje se vyloučení** z organismu (z jater žlučí nebo ledvinami do moči).



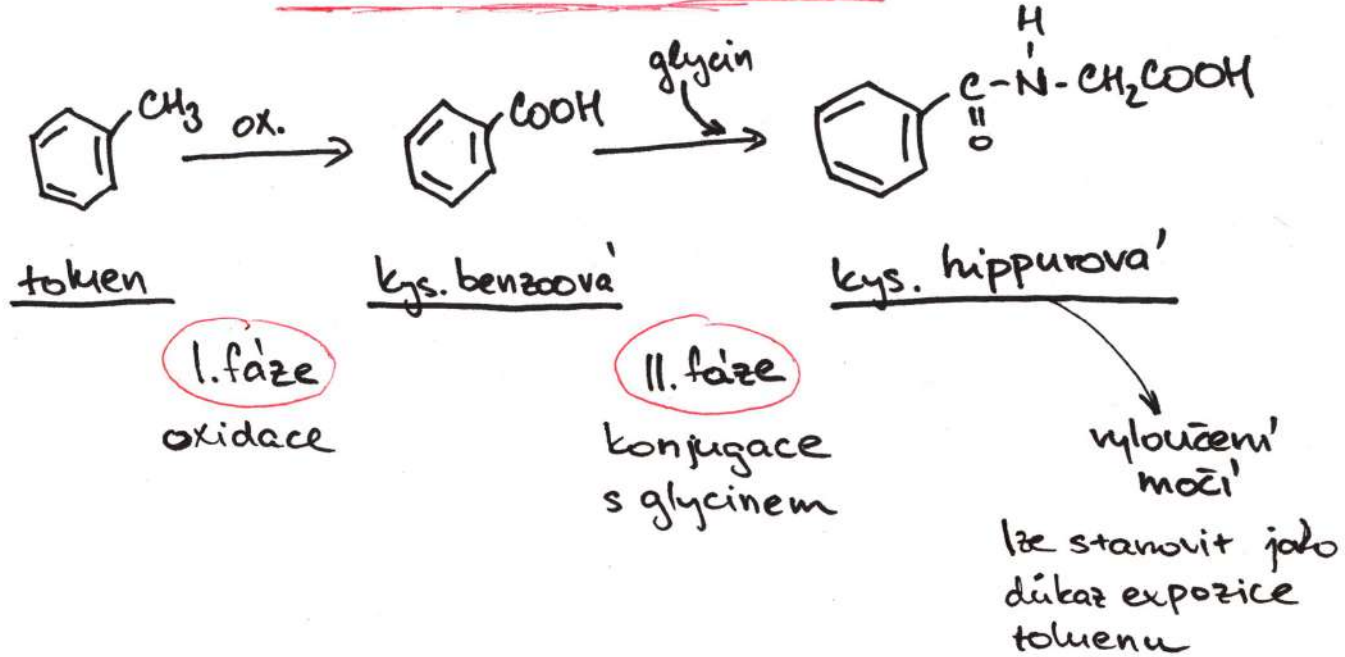
alkylmerkapturová kyselina



## Biotransformace



# biotransformace toluenu



## Vylučování cizorodých látek

---

vylučování **těsně spjata s biotransformací** (lipofilní se vylučuje těžko)

největší význam: vylučování močí

méně významné způsoby: stolicí, kůží, dechem, sekrety

speciální způsob: mateřské mléko (potenciální riziko pro kojence)



# Vylučování cizorodých látek

## a/ Vylučování močí

podmínka: **rozpuštěnost látky ve vodě**

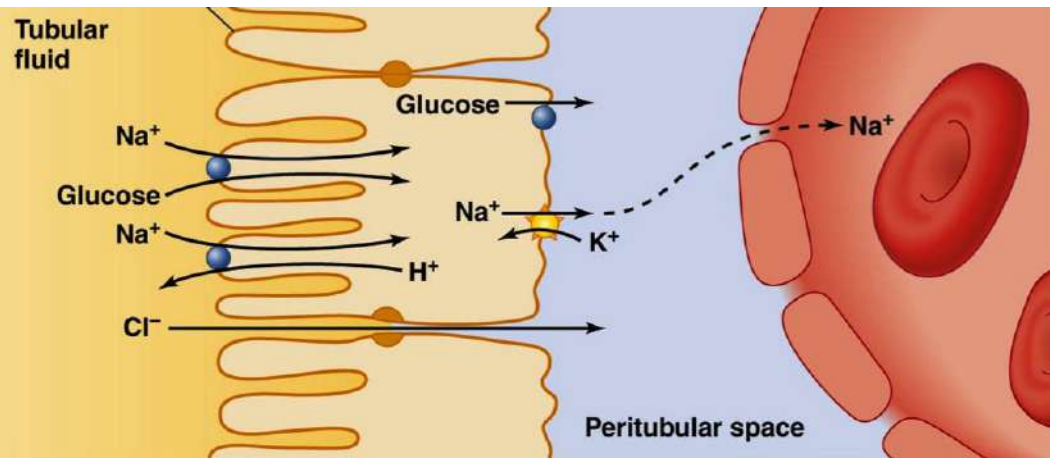
**ledviny: klíčový orgán**

- mechanická filtrace,  
póry ~ 7-8 nm, glomerulární membrána, látky <20 kDa
- vzniká *primární moč* - roztok org. a anorg. iontů  
stále obsahuje živiny (glc) i lipofilní složky - asi 200 litrů denně  
podstatná část v ledvinových kanálcích resorbována zpět  
(lipofilní l., kationty  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , glukóza - aktivně)

### pH moči

kyselejší než krevní plasma,  
pH lze ovlivnit:

- $\text{NH}_4\text{Cl}$  snižuje pH moči  
(podporuje vylučování zásad)
- $\text{NaHCO}_3$  zvyšuje pH moči  
(podporuje vylučování kyselin)



některé produkty biotransformace II. fáze (GSH-konjugáty, glukuronidy, sulfáty) aktivním transportem z krve do tubulů. Slouží k tomu nespecifické přenašeče:

- OAT (organic anion transporters) pro kyseliny
- OCT (organic cation transporters) pro zásady
- MRP (multidrug resistance protein) nespecifické

Vysoce účinný aktivní transport může kompletně vyloučit látku po prvním průchodu ledvinami (podle rovnováhy uvolňování z proteinů plazmy).

## Vylučování cizorodých látek

### b/ Vylučování stolicí

- a. podíl nevstřebaný v zažívacím traktu
- b. látky z krve (přes játra se žlučí - povrchově aktivní žluč → i málo rozpustné látky od 500 Da)
- c. lipofilní látky (vstřebává z krve stěvnou stěnou – malé množství, ale často jedinečná příležitost)

+biotransformační reakce mikrobiomu (často toxické metabolity)

malá kapacita (často však hlavní cesta pro lipofilní látky, nemetabolizované)

### c/ vydechovaným vzduchem

rozhraní krev-vzduch v plicích sklípčích je oboustranné

podíl vstřebané/vdechnuté látky = *retence v plicích* ( $0 < R < 1$ )

závisí na rozdělovacím koeficientu (podmínka nenulové tenze par)

velmi malá kapacita

### d/ vylučování přes kůži

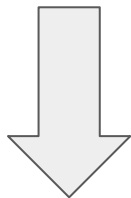
kožní bariéra není absolutní

- rozpustné látky v potu
- lipofilní látky kožním mazem

kvantitativně málo významné.

# 5

## Působení jedů





## Působení jedů

interakce s biologicky významnými molekulami  
→ narušení biologické rovnováhy (homeostatické)

### Různé úrovně působení jedů

- a) na úrovni molekul
- b) na subcelulární úrovni
- c) na úrovni buněk

### Interakce látky s cílovou strukturou

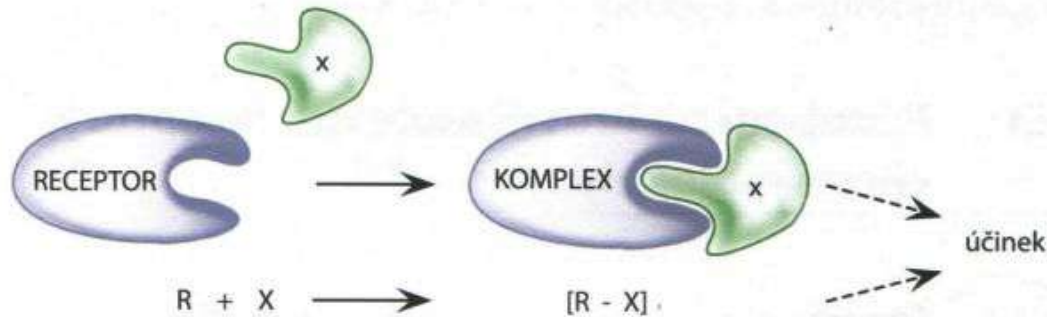
- a) specifické
  - vazba na molekulové receptory
  - kompetitivní a nekompetitivní
  
- b) nespecifické
  - poškození biomolekul reaktivními částicemi – kovalentní vazby
  - elektrofilny, nukleofily, volné radikály

## Specifické působení na určité receptory

Původní představa *zámku a klíče*,  
vhodnější přirovnání: **ruka a klika**  
(ruka = receptor pro různé kliky)

**receptor** je struktura, na kterou se specificky váže účinná látka  
→ kaskáda biochemických dějů, projev účinku (např. otravy)

**struktury** jsou součástí proteinů, lipoproteinů, glykolipidů, nukleových kyselin



**X = agonista:**  
napodobuje účinek  
endogenní látky

**X = antagonist:**  
brání navázání endogenní  
látky, tzn. blokuje její  
fyziologické působení

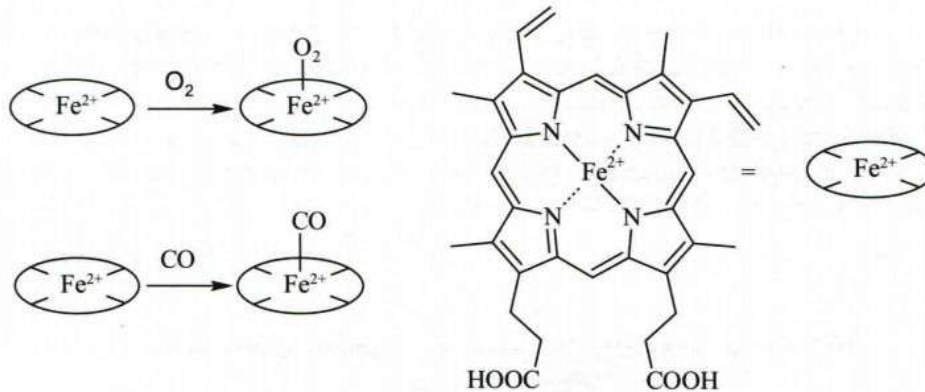
vazné síly: van der Waalsovy interakce, polární interakce

## Specifické působení na určité receptory

receptorové struktury součástí proteinů, lipoproteinů, glykolipidů, NK, ...

významné receptory = **aktivní místa enzymů**

xenobiotikum soutěží se substrátem (zpomaluje katalýzu), **kompetitivní inhibice**  
(pokud se váže jinam než na aktivní místo, dochází ke změně struktury a inaktivaci)



*příklad: oxid uhlelnatý  
je kompetitivní inhibitor,  
který se váže na aktivní  
místo hemoglobinu*

*jiný příkad: kyanidový iont  
blokuje cytochrom c oxidasu  
dýchacího řetězce*

## Specifické působení na určité receptory

### *nekompetitivní inhibitory*

#### **kationty těžkých kovů**

vazba na sulfanylové skupiny → stabilní disulfidické můstky  
fixace prostorového uspořádání, u enzymu nekompetitivní inhibice

protein-cys SH → protein-cys-**S-S**-cys-protein

Me<sup>2+</sup> + protein-cys SH → protein-cys-**S-Me-S**-cys-protein

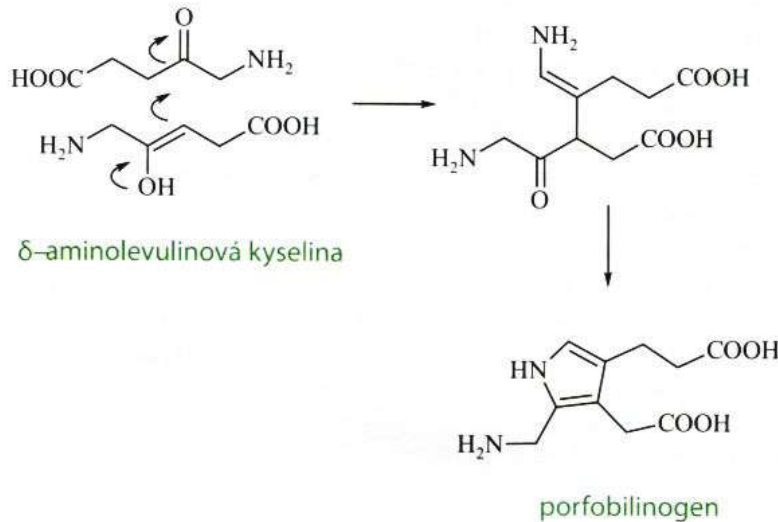
Tvorba metalosulfidických můstků v proteinech: Hg<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>

## Specifické působení na určité receptory

### nekompetitivní inhibitory

#### kationty těžkých kovů

vazba na sulfanylové skupiny → stabilní disulfidické můstky  
fixace prostorového uspořádání, u enzymu nekompetitivní inhibice



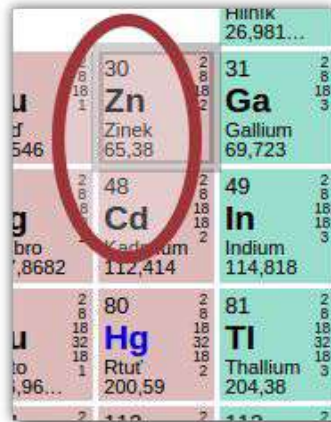
*příklad: olovnaté ionty už při nízkých koncentracích inhibují dehydrataci  $\delta$ -aminolevulinové kyseliny, důležité pro tvorbu hemu (proto způsobuje poruchy tvorby červených krvinek)*

## Specifické působení na určité receptory

### *nekompetitivní inhibitory*

### **kationty těžkých kovů VS. metaloenzymy**

podobný atomový poloměr a elektronový obal  $\Rightarrow$  možnost záměny v metaloenzimech



		30	31
		Zn	Ga
		Zinek	Gallium
		65,38	69,723
		48	49
		Cd	In
		Kadmium	Indium
		112,414	114,818
		80	81
		Hg	Tl
		Rtut'	Thallium
		200,59	204,38

*příklad:*

*Zinečnaté ionty jsou kofaktory mnoha enzymů. Pro podobnost Zn a Cd může kadmium vytlačovat z těchto struktur zinek za vzniku nefunkčních struktur.*

*(U některých enzymů jako karboxylesterasy zůstává funkce zachována.)*

## NEspecifické působení

reaktivní xenobiotika a látky reagují nespecificky a kovalentně se vážou  
→nespecifické poškození biomolekul

### nespecifické reaktanty

- a. **elektrofil**
- b. **nukleofil**
- c. **volné radikály**

### reagují s:

nukleofily  
elektrofil  
s homolyticky štěpitelnými látkami

Reagují nespecificky, s nejvíce zastoupenými látkami.

- V buněčném prostředí nejčastější malé molekuly - nejsnáze nahraditelné.
- Naopak náhrada velkých molekul (proteiny, NK) stojí mnoho energie.

⇒ Vazba na makromolekuly narušuje energetické hospodaření buňky resp. organismu.

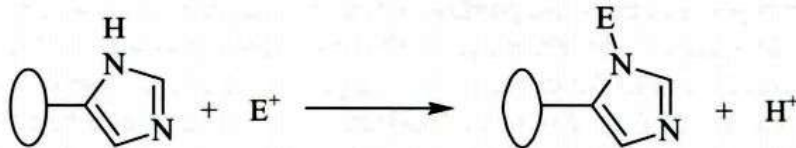
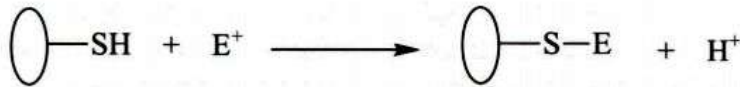


# NEspecifické působení

## a. elektrofilily

vyhledávají místa se zvýšenou elektronovou hustotou, tam se vážou (heteroatomy S a N)

typická místa: -SH skupiny v proteinech, -NH skupiny aminokyselin



navázáním elektrofil mění prostorové uspořádání → ztráta schopnosti tvořit -S-S-

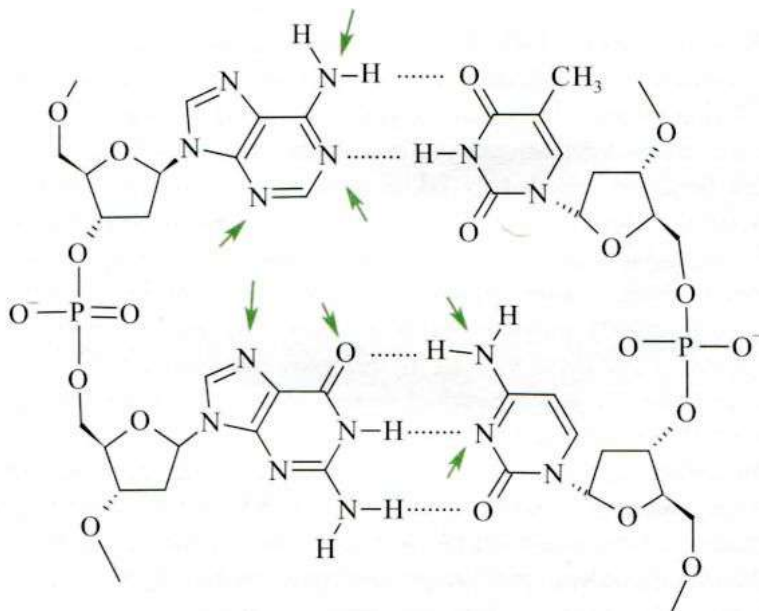
fyzilogické pH ~ 7.4

pK<sub>a</sub> SH = 8.2 (částečně ionziovány)

# NEspecifické působení

## a. elektrofilily

vazba na nukleofilní centra v nukleových kyselinách



*párování bází a centra nukleofility v DNA*

Změnou struktury bází nastávají změny komplementarity.

Možnost chybného párování při replikaci.

→ mutace

**typické elektrofilily:**  
**kationty těžkých kovů**

**detoxikace elektrofilů:**  
**reakce s glutathionem**

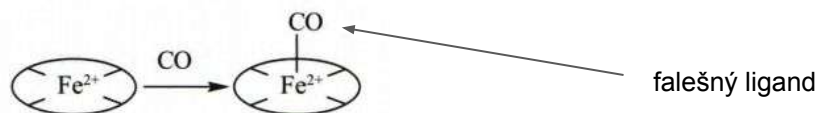
## NEspecifické působení

### b. nukleofily

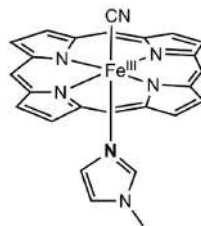
částice vyhledávající elektrodeficitní místa

- atomy H
- kladně nabitě ionty kovů v enzymech

např.: Fe v hemoglobinu přitahuje oxid uhelnatý  
ten vytvoří ligand hemoglobinu, blokuje přenosu  $O_2$   
při blokaci 80 % hemoglobinu udušení



podobně:  $CN^-$  se váže na cytochrom c oxidasy.



tohoto hemového enzymu je ale méně  
→ stačí méně kyanidu

$LD_{50} CN^- = 180 \text{ ppm}$  vs  $LD_{50} CO = 5\,000 \text{ ppm}$

## NEspecifické působení

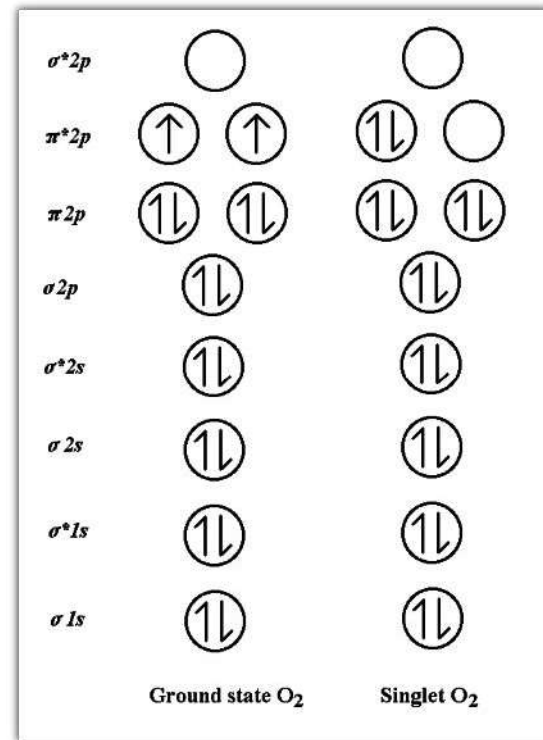
### c. volné radikály

- reaktivní částice s nepárovým elektronem
- schopnost odtrhnout vodík
- řetězová radikálová reakce (riziko pro buňky)

kyslíkové radikály přirozenou součástí aerobních organismů

⇒ buňky mají přirozené obranné mechanismy

narušením obranných mechanismů → řetězové rce, poškození



*kyslík v základním stavu je biradikál se dvěma nepárovými elektrony*

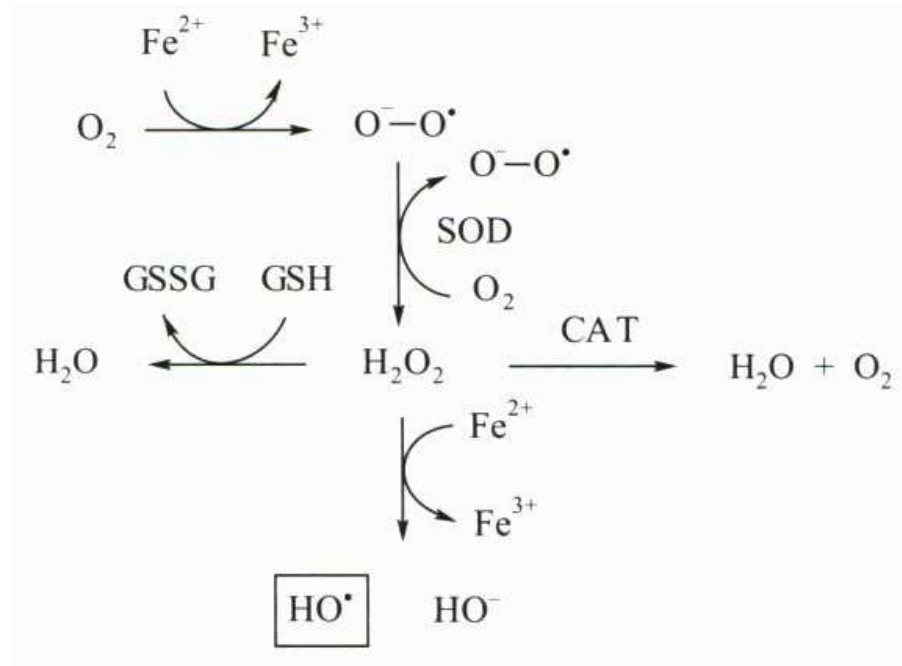
## NEspecifické působení

### c. volné radikály

přenos kyslíku Hb v těle je zdrojem kyslíkových radikálů

v první fázi přenosu vzniká superoxidový anion-radikál (detoxikuje ho superoxidodismutáza → H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a O<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> je toxický, předmět detoxikace enzymaticky kataláza, glutathion → voda (příp. kyslík)



# NEspecifické působení

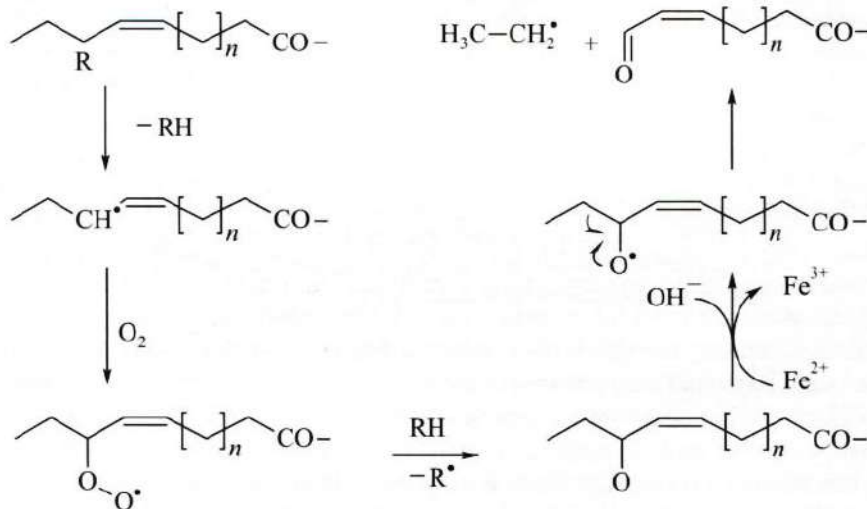
## c. volné radikály

biotransformací *in vivo* další reaktivní radikály:

Cl•, Br•, alkokidy RO•, dusíkaté radikály NH• a další

zvýšený obsah radikálů, případně řetězová reakce může nastat:

- pokud selže obranný mechanismus
- tvorba radikálu z cizorodých látek



cílovými strukturami hlavně lipidy (membrány) a NK.

dochází k odtržení vodíku z mastné kyseliny nebo cukerné části NK.

Nejreaktivnější je allylová skupiny (viz. obr).

## NEspecifické působení

### c. volné radikály

Volný radikál	Prekursor	Zdroj expozice
HO•, HOO•	kyslík	dýchání
R• (alkyl, halogenalkyl)	halogenalkany	halogenovaná rozpouštědla, Halothan
•NO, •NO <sub>2</sub>	NO, NO <sub>2</sub>	spalování, emise z motorových vozidel
Ar-NH•	aromatické aminy	kouření
semichinony	benzen, jiné areny	zpracování ropy, průmyslové procesy, emise z motorových vozidel
RO•, ROO•	produkty oxidace lipidů	proces lipoperoxidace vyvolaný kterýmkoli z výše uvedených radikálů



# NEspecifické působení

## c. volné radikály - peroxidace lipidů

látky, jejichž biotransformací vznikají radikály způsobují peroxidaci lipidů

radikály atakují přednostně allylovou polohu ( $\alpha$ -uhlík vedle dvojně vazby)

řada produktů (těkavé uhlovodíky - ethan, pentan, aldehydy)  $\rightarrow$  ethenoadukty DNA

